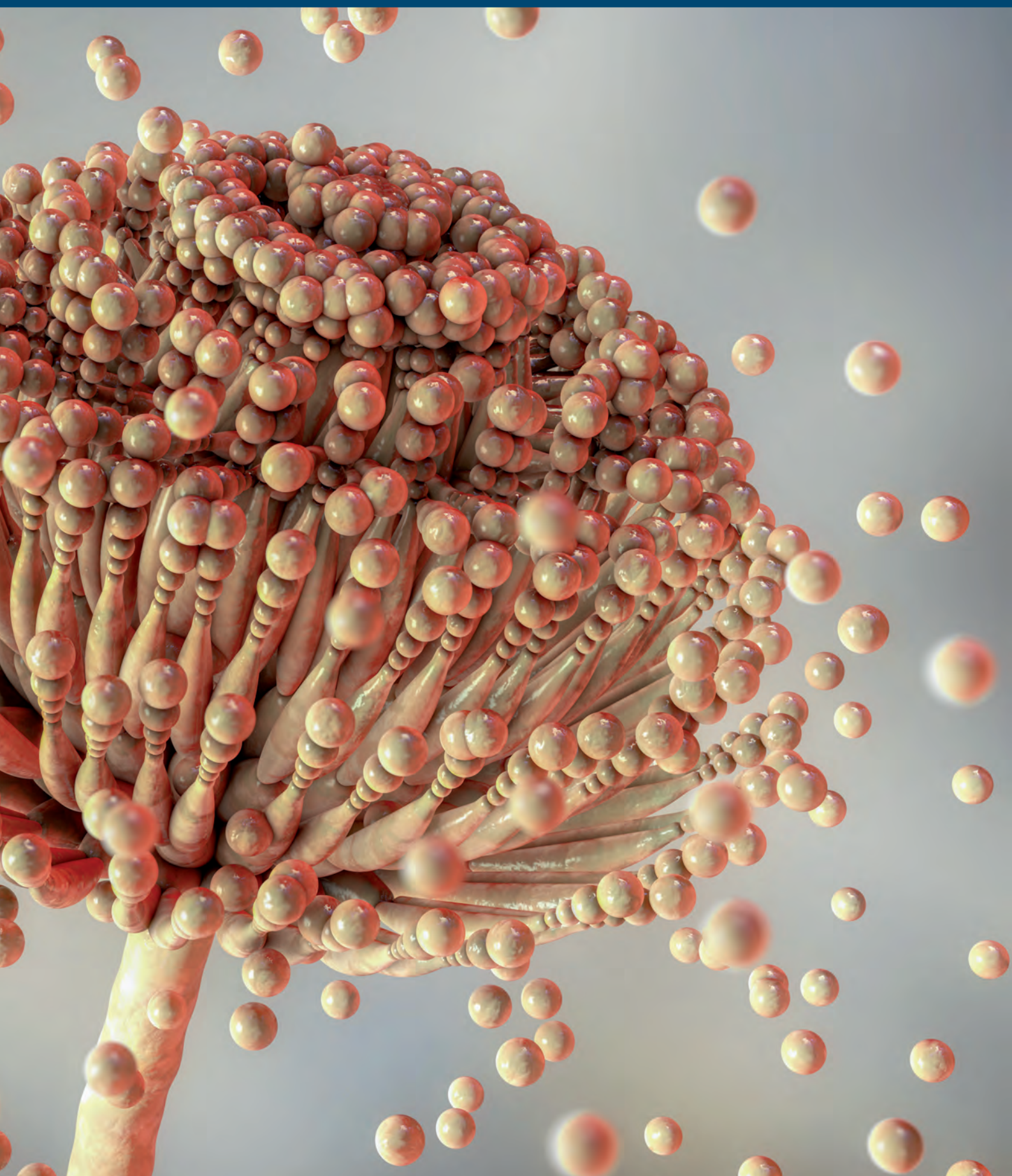




KAZUISTIKY
v alergologii
pneumologii a ORL

2 | **20**
22
ROČNÍK 19



Editorial

Vážení čtenáři,

s nastupujícím létem dostáváte do rukou další číslo Kazuistik v alergologii, pneumologii a ORL. V době, kdy píšu tento úvodník, již vím, že k němu bude přibaleno i naše pravidelné suplementum – sborník abstrakt z každoročního setkání pneumologů a pneumochirurgů v Emauzském klášteře, které se koná pravidelně na počátku června.

Oborné akce jsou ostatně velkou inspirací pro obsah našeho časopisu. Letmým pohledem do čísla vidím, že obsahuje rozsáhlejší odbornou zprávu z Luhačovických alergologických dnů, reportáž z Hradeckých pneumologických dnů (a slib širší odborné reflexe tohoto odborného setkání v příštím čísle) a upoutávky na nejméně pět lékařských kongresů v druhé polovině roku. Odborná setkání, semináře, konference a kongresy pokládáme za velmi důležité v rozvoji každého lékařského oboru. Mají nezastupitelné místo nejen v postgraduálním vzdělávání, ale i pro možnost odborné diskuse a osobního setkávání kolegů v oboru. I proto klademe velký důraz na spolupráci s organizátory akcí, snažíme se být co nejčastěji mediálním partnerem těchto akcí a upozornit na nejzajímavější z nich. Těší nás, když se s Vámi, našimi čtenáři, můžeme na odborných akcích potkávat osobně. Činíme tak několikrát do roka a nejcenějším ziskem z těchto setkání jsou pro nás Vaše připomínky k obsahu a podobě časopisu. Pokud je to jen trochu možné, snažíme se také zprostředkovat alespoň některé odborné zajímavosti těm z Vás, kteří se akce účastnit nemohli.

Z anotovaných podzimních konferencí jsem osobně velmi zvědav na konferenci LIFMAT 2022. Je věnována **moderním technologiím v medicíně a řízení životního stylu**, proběhne 8. až 9. září v Cubex centru v Praze. V době, kdy píšu tento editorial tak zbývá těšit se na ni ještě 82 dní, 23 hodin, 0 minut a 46 sekund (jak mi říká počítač na stránkách konference www.lifmat.cz). Jedná se rodící se akci (2. ročník) a nejvýraznější dojem, který z ní mám je modernost a spojování. Spojuje totiž lékaře i nelékaře, odborníky i laiky, zdraví i nemoc a věnuje se fenoménu (moderní technologie), který má obrovskou sílu změnit nejen terapii již vzniklých nemocí, ale také obrovský potenciál v prevenci a předcházení nemocí a udržení zdravého životního stylu. Technologie byly tím, co nás přivedlo k nebývalé prosperitě současného světa. Díky nim dobýváme svůj chlébездеjší s daleko nižším fyzickým úsilím. Ale také lenivíme, přejídáme se, tloustneme a trpíme civilizačními nemocemi (obezita, kardiovaskulární choroby, diabetes, řada onkologických onemocnění...). Civilizační nemoci jsou na prvním místě současných příčin mortality ve vyspělých zemích. V jejich kořenech stojí technologie, které umožnily naši civilizační „lenost“. Proč se tedy nepodívat na konferenci o technologiích, které mají snahu s naším životním stylem něco pozitivního udělat nebo se zapojit do terapie nemocí (nejen) z něho vzniklých? Já na konferenci určitě chybět nebudu a Vás zvu také.

Dovoluji si také připomenout náš odborný internetový portál na adrese www.kazuistiky.cz. Najdete na něm nejen elektronickou podobu aktuálního čísla Kazuistik a kompletní archiv všech vydání předchozích, ale i průběžně doplňované aktuality a další novinky. Internetová verze umožňuje daleko častější aktualizaci, proto některé zprávy a informace z pochopitelných důvodů naleznete jen tam...

Karel Vízner
šéfredaktor

PS: Nejvyšší státní zástupce ČR JUDr. Igor Stříž na oficiálních stránkách Nejvyššího státního zastupitelství pokládal za potřebné informovat občany, že za schvalování útoku Ruska na Ukrajinu a vychvalování čelních představitelů Ruska (na ukrajinské představitele se to nevztahuje) hrozí v naší zemi odnětí svobody podle paragrafu 365 trestního zákoníku a paragrafu 405 trestního zákoníku. Osobně toto vyhrožování realizované na oficiální státní bázi a jeho případné naplňování (stejně jako likvidaci jakýchkoliv médií bez rozhodnutí nezávislého soudu) pokládám za konec svobody slova v naší zemi.

Jsem rád, že nám pan Stříž jasně řekl, které z válčících stran nesmíme veřejně fandit, jinak budeme zavřeni. Jsem rád, že v případě atentátu na Reinharda Heydricha zatím schvalovat můžeme (a přiznám se, že pro mne jsou Gabčík a Kubiš hrdiny). V případě válek v Etiopii nebo Sýrii ho musím požádat o radu, které straně fandit smím a které ne – nerad bych šel bruchet, ale upřímně mám v bojujících stranách trochu zmatek... Do té doby, než se mi dostane odpovědi, raději nic schvalovat nebudu.

Současně mám velký mentální problém veřejně podpořit tu „správnou“ stranu. Pravda, která potřebuje ke svému prosazení zavřít do vězení šířitele opozičních postojů, velmi nelibě zavání. Navíc bych se tím dostal do stejného pytle s těmi, co zavírají za názor a postoj do vězení nebo vypínají servery bez řádného rozhodnutí soudu. Velmi dobře si to pamatuji z doby vlády jedné (vedoucí a jediné správné) strany. Ono totiž se svobodou slova se to má tak jako s těhotenstvím, buď je nebo není.

Literatura

Informace k možným trestně právním limitům svobody projevu ve vztahu k situaci na Ukrajině. Nejvyšší státní zastupitelství.

(online: <https://verejnazaloba.cz/nsz/informace-k-moznym-trestnepravnim-limitum-svobody-projevu-ve-vztahu-k-situaci-na-ukrajine/>)





Editorial

Karel Vízner 1

Kazuistika / Case report

Petra Kleinová, Daniel Doležal

Chronická eozinofilní pneumonie aneb co s abnormální hodnotou eozinofilů v periferní krvi astmatičky?

Chronic eosinophilic pneumonia – what about the abnormal value of eosinophils in the peripheral blood of an asthmatic patient? 8

Upoutávka / Invitation

30. Moravskoslezské pneumologické dny 13

Kazuistika / Case report

Martin Dvořáček, Kateřina Raisová, Tamara Zlámalová, Pavla Horová

Efekt plicní rehabilitace na toleranci zátěže, dechový vzor a tíži únavy pacientky s roztroušenou sklerózou po proděláním onemocnění covid-19

The effect of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance, breathing pattern and fatigue severity in a patient with multiple sclerosis after undergoing COVID-19 14

Kazuistika / Case report

Zdeněk Knížek

Dupilumab v léčbě chronické rinosinuitidy – kazuistika

Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis – a case report 21

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

REALITI-A – detailní pohled

Novinky ze studie s mepolizumabem v reálné klinické praxi prezentované na výročním kongresu AAAI 2022

REALITI-A – detailed description

News from the study with mepolizumab in real clinical practice presented at the AAAI annual congress 2022 26

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu celoroční alergické rinitidy

Závěry klinické studie s dlouhodobým podáváním

Ryaltris (mometasone + olopatadine) for the treatment of perennial allergic rhinitis

Results of a long-term clinical trial 29

Upoutávka / Invitation

XXIX. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů

a XVIII. Kongres českých a slovenských imunologů 30

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Omalizumab v terapii chronické rinosinusitidy s polypy

Výsledky klinických studií

POLYP 1 a POLYP 2

Omalizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Results of the POLYP 1 and POLYP 2 clinical studies 31

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Bezpečnost současného podávání extraktu pylu ambrosie a bojínku ve dvou tabletách SLIT

Safety of co-administration of ragweed pollen and cowpea extract in two SLIT tablets 35

Zpráva / Report

Karel Vízner

28. Luhačovické dny

Několik postřehů ze společné konference alergologů a pneumologů

28th Days in Luhačovice

Several points of the joint conference of allergologists and pulmonologists 39

Anotace / Annotation

Karel Lukáš et al. – Bolest na hrudi 42

Zpráva / Report

Aktuálně o anafylaxi

Zaznělo na XXV. Rožnovských dnech...

Current views on anaphylaxis presented at XXV Rožnov Days 45

Anotace / Annotation

Pavel Kohout et al. – Klinická výživa 46

Upoutávka / Invitation

30. Severočeská imunologická konference	46
--	----

Zpráva / Report

XXVI. hradecké pneumologické dny letos spolu s výročním kongresem ČPFS

26th Pneumology Days in Hradec Králové this year jointly with the annual congress of ČPFS	47
--	----

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

Almroth Edward Wright (10. 8. 1861 – 30. 4. 1947)	48
--	----

Chronická eozinofilní pneumonie aneb co s abnormální hodnotou eozinofilů v periferní krvi astmatičky?

Petra Kleinová^{1,2}, Daniel Doležal²

¹Ordinace praktického lékaře a pneumologa, Most

²Plicní oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Souhrn

Chronická eozinofilní pneumonie (CEP) je vzácné idiopatické onemocnění provázené abnormální akumulací eozinofilů v plicním parenchymu, ve většině případů i eozinofilii v periferní krvi. V prezentované kazuistice je popsán rozvoj CEP u nemocné dlouhodobě léčené pro eozinofilní nealergické asthma bronchiale.

Summary

Chronic eosinophilic pneumonia – what about the abnormal value of eosinophils in the peripheral blood of an asthmatic patient?

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) is a rare idiopathic disorder characterized by abnormal accumulation of eosinophils in the interstitium and alveolar spaces of the lungs. The presented case report documents CEP in a woman long-term treated with eosinophilic non-allergic bronchial asthma.

Klíčová slova

- asthma bronchiale
- chronická eozinofilní pneumonie
- hypereozinofilní syndrom

Keywords

- bronchial asthma
- chronic eosinophilic pneumonia
- hypereosinophilic syndrome

Úvod

Chronická eozinofilní pneumonie (CEP) je závažné onemocnění patřící mezi idiopatické záněty plic, v nichž dominuje eozinofilie. Pokud počet eozinofilů v periferní krvi přesáhne $1,5 \times 10^9/l$, řadíme CEP dle nové definice již mezi hypereozinofilní syndromy.^{1,2,9,10}

CEP je vzácné onemocnění, jehož přesná incidence zůstává neznámá (řada nemocných je vedena v jiných registrech, např. IPP). CEP může postihnout kteroukoliv věkovou skupinu, extrémně řídká je však v dětství. Ženy jsou postiženy dvakrát častěji než muži (nejčastěji ženy ve středním věku). Více než polovina nemocných má anamnézu bronchiálního astmatu,⁷ naopak méně než 10 % jsou aktivní kuřáci.^{3,7} Etiologie onemocnění je neznámá; soudí se, že úlohu ve spuštění imunopatologické reakce by mohla mít inhalace cizorodých látek.¹

Nemoc začíná plíživě, mívá však progresivní průběh v řádu několika mála týdnů. Objevuje se postupně narůstající dušnost a kašel, ev. i bolesti na hrudi. Z celkových příznaků časté je hubnutí, malátnost, febrilie a noční pocení. Na skiagramu hrudníku jsou patrné periferní kondenzace a opacity, změny jsou však závažnější a rozsáhlejší než u AEP (akutní eozinofilní pneumonie). Na HRCT plic jsou alveolární infiltráty hraničící od opacit charakteru mléčného skla po ložiska kondenzace lokalizované většinou v periferní třetině plic, predominantně v hor-

ních lalocích, ale i difúzně rozloženy v obou plicích, někdy s měnlivou dynamikou, resp. „migrují“. Objevují se i známky fibrózy.¹ Pleurální výpotek a postižení uzlin není obvyklé.⁴ Funkčně dominuje restriktivní ventilační porucha, při kombinaci s astmatem může být přítomna i obstrukční či kombinovaná porucha, se snížením transfer faktoru.¹ Laboratorně nacházíme obvykle výraznou eozinofilii v periferní krvi (v některých studiích byl medián $5,5 \times 10^9/l$),⁴ elevaci CRP a FW, sideropenickou anemii, trombocytózu.⁷ Zvýšená hodnota celkového IgE asi u poloviny případů pravděpodobně odráží vyšší zastoupení nemocných s atopií,^{2,4} vyšší je i hladina cirkulujících imunokomplexů.

V BALTe (bronchoalveolární lavážní tekutině) bývá kromě lymfocytů vysoké zastoupení eozinofilů, jako charakteristický

FÄHRÆUS ROBERT SANNO (1888–1968) – švédský patolog a hematolog. Vystudoval lékařskou fakultu na univerzitě ve Stockholmu. Získal doktorát v roce 1922 a v roce 1928 nastoupil jako patolog v Uppsale. Je spoluautorem metody zjišťování FW (Fähræus Westergren) – sedimentace erytrocytů. V roce 1966 mu byla Mezinárodní hemoreologickou společností udělena Poiseuilleova medaile. (zdroj informací: archiv redakce)

WESTERGREN ALF VILHELM ALBERTSSON (1891–1968) – švédský internista. Lékař, který v roce 1921 v článku o tuberkulóze představil svou metodu měření sedimentace červených krvinek. Jeho jméno (jako spoluautora) je obsaženo ve zkratce FW (Fähræus Westergren) – sedimentace erytrocytů. (zdroj informací: archiv redakce)

znak pro CEP je považováno 25 % a více eozinofilů v diferenciálním rozpočtu, většina pacientů má v diferenciálním rozpočtu z BALTe množství eozinofilů větší než 40 %.⁷ Eozinofily jsou aktivovány, pro což svědčí přítomnost zvýšeného množství eozinofilních proteinů a některých cytokinů.⁶ V histopatologickém obraze nacházíme infiltraci alveolů a intersticia eozinofily, proměnlivě s příměsí makrofágů. V některých případech jsou pozorovány eozinofilní abscesy, způsobené nahromaděním eozinofilů a jejich nekrózou. V rámci hojení dochází k téměř kompletní resorpci změn, zhojené oblasti bez přítomnosti eozinofilních granulocytů pak tvoří obraz neodlišitelný od organizující se pneumonie.¹ Pro stanovení diagnózy CEP nejsou vytvořena striktní kritéria. Klinické a radiologické podezření potvrdí nález eozinofilie v BALTe a periferní krvi.⁷ Předpokladem diagnózy idiopatické CEP je potvrzení přítomnosti eozinofilního postižení plic a zároveň vyloučení známých příčin (hyper)eozinofilii – blíže viz obrázek 6.¹⁰ Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit především non-eozinofilní pneumonie, eozinofilní pneumonie ze známých příčin a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (dříve syndrom Churg-Straussové), pro kterou je typické postižení nejen intersticia, ale i cév.¹ V případě nejistoty je proto indikována plicní biopsie.¹

Spontánní remise se vyskytne u méně než 10 % nemocných.⁷ Základem léčby jsou kortikosteroidy. Obvykle se podává prednison v dávce 0,5 mg–1 mg/kg/den s postupným snižováním.^{1,3} Délka terapie je minimálně 6–9 měsíců. Odpověď na léčbu je většinou velmi dobrá a rychlá, časté jsou však relapsy po vysazení léčby. Více než polovina nemocných vyžaduje prodlouženou léčbu steroidy po dobu jednoho či více let.⁷ Relapsy onemocnění však neznamenají selhání léčby či horší prognózu onemocnění, nemocní nadále dobře odpovídají na léčbu systémovými kortikosteroidy.⁷ Alternativně jsou zkoušeny anti-IL5 monoklonální protilátky mepolizumab a benralizumab – zdá se, že jsou schopny navození remise či alespoň redukce systémové kortikoterapie (SKS).⁷ Rozporuplné názory jsou na použití vyšších dávek IKS; rozhodně nejsou vhodné pro iniciační léčbu CEP, nicméně mohou pomoci při redukci dávky SKS.

Řada autorů připouští částečný překryv či možnost progresu CEP do systémových onemocnění typu EGPA (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) a HES (hypereozinofilního syndromu) – typické pro ně jsou extrapulmonální orgánová postižení (srdce, nervová soustava, kůže aj.).^{1,4}

Kazuistika

Prezentuji kazuistiku 76leté ženy, která je v naší ambulanci praktického lékaře a pneumologa registrována od roku 2016, z pneumologického hlediska léčena pro dosud dobře kontrolované eozinofilní, v.s. neatopické asthma bronchiale. Patientku tudíž velmi dobře znám, nepřichází nikdy zbytečně a s pozitivním postojem k životu má sklon spíše k dissimulaci svých obtíží – i přesto, že jí rodinný život zasadil několik osudných ran.

S asthma bronchiale se léčí od svých 36 let, v posledních letech bylo dobře kontrolované pomocí monoterapie středně vysokými dávkami IKS. Anamnesticky udávaná alergie na pyly jarních stromů a trav a roztoče pravděpodobně již nehraje v pa-

CHURG JAKOB (1910–2005) – americký patolog. Narodil se v Polsku v lékařské rodině. V roce 1936 získal doktorát a politické události v Evropě ho donutily emigrovat do USA. Zde se rozhodl pro dráhu patologa. V rámci svého výzkumu spolupracoval s Lotte Straussovou. Jejich jména nese syndrom Churga-Straussové. Podílel se také na výzkumu Wegenerovy granulomatózy, někdy též zvané Wegener-Churg-Klinger syndrom. V roce 1966 se stal Churg profesorem patologie. Během své kariéry uveřejnil více než 300 vědeckých prací a kromě nich vypracoval i řadu patologických učebnic. (zdroj informací: archiv redakce)

STRAUSSOVÁ LOTTE (1913–1985) – americká patoložka. Narodila se v Německu. Doktorát získala v Itálii. V roce 1938 emigrovala do USA, kde se nejdříve věnovala mikrobiologii. V roce 1941 byla přijata do Mount Sinai Hospital, kde začala působit jako patoložka se specializací na děti. Straussová je považována za průkopnici v oboru dětské patologie a je zakladatelkou Společnosti pro pediatriickou patologii. Publikovala více než sto vědeckých prací a stala se učitelkou mnoha dalších patologů. Ve spolupráci s Jákobem Churgem popsala syndrom Churga-Straussové. (zdroj informací: archiv redakce)

togenezi astmatu velkou roli. Alergologické vyšetření v 2018 alergii již neprokázalo (kožní prick testace, celkové IgE i specifické IgE negativní).

ORL lékařem je pacientka léčena pro chronickou eozinofilní rhinitis bez nosní polypózy. Dlouhodobě se léčí s arteriální hypertenzí, dyslipidemií a recentně pro glaukom. BMI na hranici nadváhy/obezity (29,38 kg/m²). Je nekuřačka, žije sama s věrným kocourem střídavě na chalupě a v panelovém bytě. Trvale užívala následující medikaci: ciklesonid inh. (1-0-1), losartan 50 mg p.o., levocetirizin 5 mg p.o., fenofibrát 267 mg p.o., citolopram 10 mg p.o. a travoprost kapky do očí.

Na sklonku června 2020 se dostavila do ordinace neplánovaně. Asi měsíc jí nebylo dobře, měla subfebrilie, kašel, tlak až bolest na hrudi, myalgie a hůře se dýchalo; byla mírně anxiózní, zároveň ale obtíže bagatelizovala s tím, že se symptomy postupně zmírňují.

Na zadopředním skiagramu hrudníku byly zjištěny nově nehomogenní oboustranné infiltrace v horních lalocích, v krevním obraze (KO) byla nápadná eozinofilie 49 %, spirometricky došlo k mírnému poklesu ventilačních parametrů.

Pacientka byla zajištěna profylaktickou dávkou nízkomolekulárního heparinu (LMWH), byla navýšena inhalační léčba (fixní kombinace LABA/IKS) a se suspekci na eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou byla referována na plicní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem k dovyšetření. K hospitalizaci byla přijata dne 7. července 2020 k provedení bronchofibroskopie (BFSK) + bronchoalveolární laváže (BAL); již s ambulantně provedeným HRCT plic a mediastina. Vstupně došlo k dalšímu nárůstu eozinofilie na 56,8 %, absol. $9,7 \times 10^9/l$, celkově byla přítomna leukocytóza $17 \times 10^9/l$, na úkor eozinofilů byla mírná neutropenie a lymfopenie, reaktivní trombocytóza, CRP 7,6 mg/l. Na HRCT popsány vícečetné cárovité infiltráty periferně a s převahou v horních plicních polích, místy řidší charakteru ground-glass opacit, v mediastinu byly mírně četnější nezvětšené lymfatické uzliny pretracheálně. Bronchoskopicky bez nápadné patologie, bioptické vzorky peribronchiální plicní tkáně s obrazem organizující se pneumonie s přítomností diskrétních drobnoložiskových eozinofilních infiltrátů; infiltrace cév eozinofily ani přítomnost nekrotizujících granulomů, patognomonických pro EGPA, popsána nebyla. V diferenciál-

ním rozpočtu v BAL bylo přítomno 3,4 % lymfocytů, 7,5 % makrofágů, 7,5 % neutrofilů a 81,6 % eozinofilů; imunoregulační index 0,6; s mírnými projevy aktivity (T lymfocyty CD3+ 91,9 %). BFSK byla komplikována následnou drobnou hemoptýzou s minimálním poklesem hemoglobinu v KO.

S ohledem na vysokou hodnotu eozinofilů v periferní krvi byla u nemocné bez odkladu zahájena léčba pulzní dávkou SKS – methylprednisolon (Solu-Medrol) 1 g i.v. po dobu 5 dnů a posléze přechod na prednison v dávce 60 mg/den. Pátráno po ev. extrapulmonálních orgánových lézích způsobených eozinofilií. Echokardiografické vyšetření (ECHO) srdce odhalilo lehkou klidovou plicní hypertenzi, levá komora bez hypertrofie či poruch kinetiky, s ejekční frakcí levé komory (EFLK) 65–70 %, středně významná mitrální a trikuspidální insuficience, bez perikardiálního výpotku, kardiomarkery také v normě. Ultrazvukové vyšetření břicha bez pozoruhodností. Kultivačně z BALte *Serratia marcescens*, která vzhledem ke kortikoterpii přeléčena antibiotiky (doxycyklin – Doxyhexal) dle citlivosti. K vyloučení ev. myeloproliferativního onemocnění bylo konzultováno s hematologem, doplněna průtoková cytometrie z periferní krve (screening lymfocytů + T lymfoproliferace) a genetické vyšetření k vyloučení hematologické malignity, v záloze zůstávalo vyšetření kostní dřeně. Výsledky imunologického laboratorního vyšetření (před podáním SKS) neprokázaly pozitivitu ANCA protilátek, byly negativní i ANA IF; elevovány byly IgG zejména v podtřídě IgG4; normální byla hladina celkového IgE; specifické IgE byly také negativní. Funkčně byla přítomna lehká periferní obstrukční ventilační porucha (FEV_1/VC_{max} 59,7; FEV_1 absol. 2,04 l; VC_{max} absol. 3,44 l, MEF_{25-75} 44 %). Korigovaná hodnota TL_{CO} byla v normě (88 %), FeNO 28 ppb. Na základě dostupných vyšetření, zejména absenci systémové manifestace, histologicky nedoložené vaskulitidy i negativní p-ANCA byla nakonec diagnóza uzavřena jako chronická eozinofilní pneumonie v rámci hypereozinofilního syndromu.

Po týdnu razantní léčby SKS došlo k významnému poklesu periferní eozinofilie téměř do normálních hodnot (absolutní $0,6 \times 10^9/l$, relativní 0,058).

Nemocná byla dimitována do ambulantní péče s dávkou prednisonu 60 mg/den s postupnou detrakcí k udržovací dávce 10 mg denně; ambulantně bylo naplánováno doplnění parazitologického vyšetření stolice, které bylo negativní. Při ambulantní kontrole hematologem neshledány abnormality v genetickém vyšetření periferní krve, resp. známky lymfoproliferace T lymfocytů a odběr kostní dřeně neindikován. Ambulantně byla pneumologem/praktickým lékařem sledována pravidelně glykemie, krevní tlak i hmotnost nemocné, dosud bez nutnosti eskalace cílené terapie. V srpnu 2020 nemocná přišla pro úporný soor dutiny ústní (v té době na dávce prednison 10 mg denně), kultivačně potvrzena *Candida albicans*, lokální léčba preparáty s chlorhexidinem byla bez efektu a bylo nutné přistoupit ke 14denní terapii flukonazolem.

Na kontrolním skiagramu hrudníku 18. srpna (t.j. po cca měsíci léčby SKS) byla již patrna kompletní regrese nálezu.

Pravidelné kontroly krevního obrazu (KO) + diferenciálního rozpočtu během podzimu 2020 bez eozinofilie, přechodně byla přítomna neutrofilie způsobená v.s. kortikoidní léčbou.

Při kontrole 5. ledna 2021 byla nemocná bez obtíží, nadále trvala kompletní regrese na skiagramu hrudníku, krevní obraz bez patologie, funkčně periferní obstrukční ventilační porucha, hodnota TL_{CO} 102 % byla vyšší než při vyšetření v červenci 2020, ostatní ventilační parametry byly obdobné; FeNO 10 ppb. Udržovací dávka prednisonu 10 mg byla snížena s plánem úplné detrakce během následujících 4–5 týdnů, ke kontrole astmatu ponechána inhalační léčba beklometason-dipropionát/formoterol 100/6 μg 2× denně. Dne 15. března 2021 byla nemocná pozitivně testována na SARS-CoV-2, podáván inosin pranobex (Isoprinosine) 4×1 g denně, LMWH, navýšena inhalační léčba, průběh byl naštěstí mírný bez známek infiltrací na RTG hrudníku, krevní obraz po covid-19 s normální hladinou eozinofilů. Nemocná zůstala v naší dispenzarizaci, plánovaná kontrola za tři měsíce se nekonala pro úraz pacientky s komplikovanou

Obr. 1: RTG hrudníku 23. 6. 2020, neostře ohraničená nehomogenní zastínění v horních plicních polích; vstupní snímek u PL/pneumologa



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: RTG hrudníku 8. 7. 2020, patrna progresie infiltrátů o 14 dní později; před léčbou již za hospitalizace



Zdroj obrázku: archiv autorů

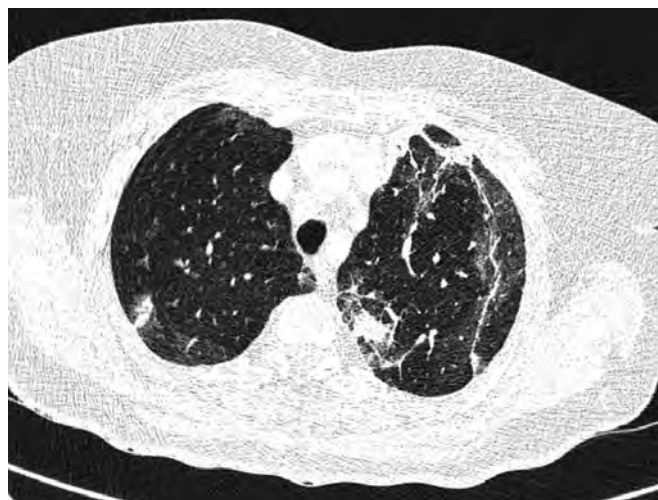
frakturou kolene a hospitalizací na chirurgii a následně v LDN v délce celkem téměř pěti měsíců. V propouštěcích zprávách z výše uvedených pracovišť uvedeny pouze hodnoty KO bez diferenciálu. V listopadu 2021 byla již v krevním obraze opět přítomna eozinofilie 11 %, RTG hrudníku bez infiltrací, funkčně periferní obstrukční ventilační porucha, nemocná si stěžovala pouze na svědivé zarudnutí kůže a exantém na krku a v dekoltu, respirační symptomy neudávala žádné. Na svědivý makulopapulózní exantém podána externa se slabým steroidem (hydrokortison) a bilastin 20 mg tbl. p.o. s úplnou regresí a vymizením svědění cca po týdnu léčby; dále navýšena inhalační terapie IKS/LABA. Při kontrole v únoru 2022 byla pacientka stále bez respiračních obtíží, kůže byla čistá, bez pruritu, a periferní eozinofilie poklesla na 6 %.

Diskuse

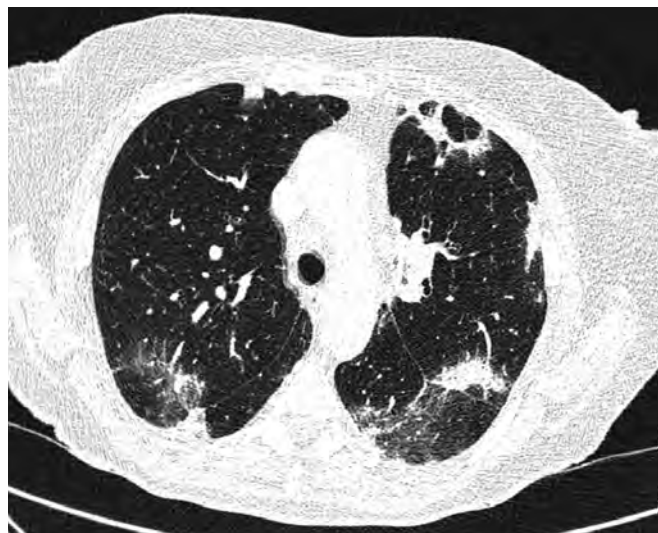
Kazuistika popisuje případ vzácné eozinofilní pneumonie, která se rozvinula u nemocné s eozinofilním, nealergickým astma bronchiale.¹¹ Právě přítomnost astmatu je u nemocných s CEP popisována ve více než 50 % případů. Nemoc mívá zprvu sice nenápadný, záhy však progresivní vývoj s průměrným intervalem 4 až 5 měsíců od objevení se prvotních příznaků a stanovením diagnózy. Zpětným hodnocením krevních obrazů docházím ke zjištění, že nevelká eozinofilie byla u nemocné přítomna již na jaře 2018, tedy dva roky před plnou manifestací CEP; což mě utvrzovalo v přesvědčení, že mám před sebou eozinofilní astmatičku, u které atopie již nehraje významnou roli. Během těchto dvou let došlo pro lehkou eozinofilii v KO pouze k navýšení inhalačních KS, nemocná nicméně nevykazovala klinické ani funkční zhoršení, nedocházelo k exacerbacím asthma bronchiale.

Nález subpleurálních a migrujících infiltrátů v obou plicích s převahou v horních lalocích na skiagramu je sice typický pro chronickou eozinofilní pneumonii, nicméně existuje značný překryv mezi nálezem na zobrazovacích metodách mezi různými eozinofilními i non-eozinofilními plicními syndromy. Za současné situace, kdy tuto kazuistiku sepisuji, bych na základě obtíží a RTG vyjádřila minimálně podezření na virovou pneumonii při infekci covid-19. V době manifestace u naší nemocné, za lepší se epidemické situace na počátku léta 2020, jsem se spokojila s negativní epidemiologickou anamnézou, abych infekci SARS-CoV-2 nepovažovala za pravděpodobnou. Farmakologická anamnéza nevykazovala podstatné změny v uplynulých měsících až letech a užívaná medikace nepatří mezi léčiva způsobující polékovou eozinofilní pneumonii (viz www.pneumotox.com). Naopak na základě přítomnosti astmatu, periferní eozinofilie již v minulosti, a chronické eozinofilní rinitidy jsem měla suspekci na EGPA (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou). Pro EGPA nakonec nesvědčila absence mimoplicních příznaků, nepřítomnost ANCA protilátek a zejména absence vaskulitidy v histopatologickém obraze. Otázkou zůstává, jak by se hypereozinofilní stav vyvíjel v případě pozdějšího záchytu, při abnormálních hodnotách eozinofilů v krevním obraze jistě mohlo dojít k postižení i dalších orgánů, jak je typické pro systémový HES či přechod do EGPA.

Obr. 3 a 4: CT plic a mediastina 3. 7. 2020, vícečetná ložiska kondenzace periferně a s převahou v horních plicních polích, místy řidší, charakteru ground-glass opacit



Zdroj obrázku: archiv autorů



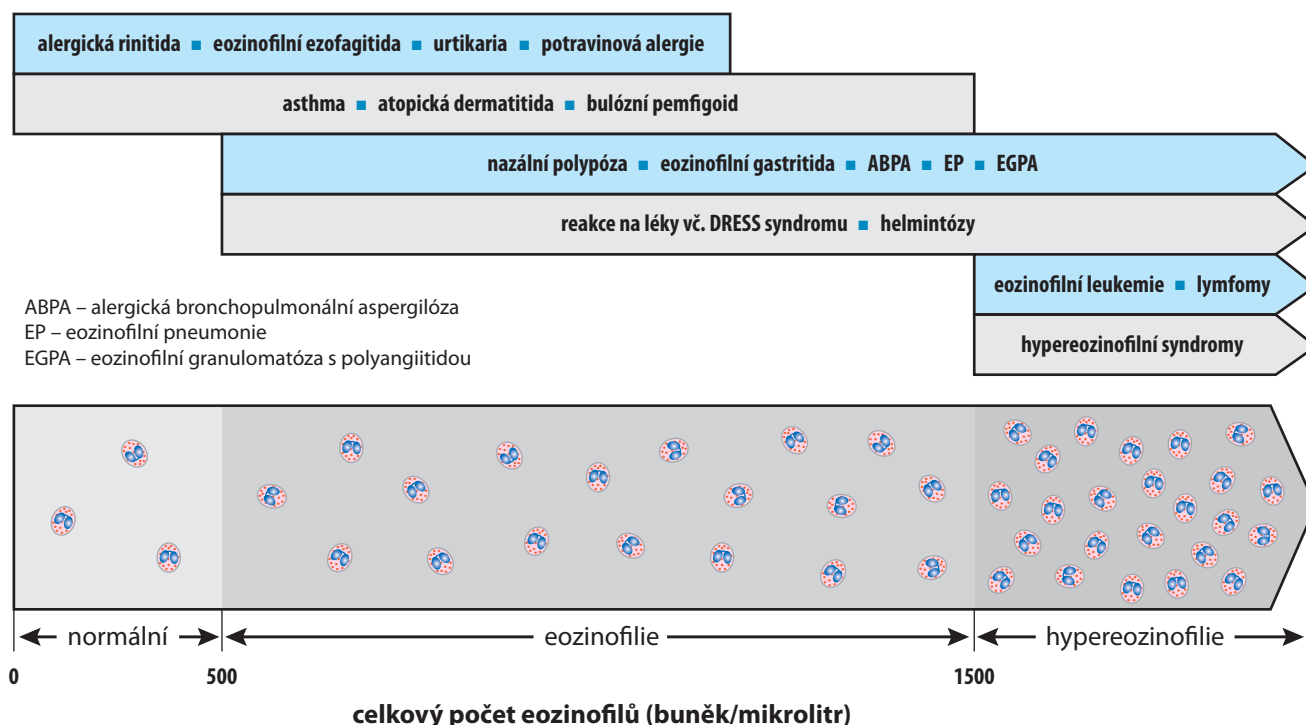
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 5: RTG hrudníku 18. 8. 2020, úplná regrese plicních infiltrátů, cca měsíc od zahájení systémové kortikoterapie



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 6: Vztah periferní (hyper)eozinofilie v závislosti na diagnóze¹⁰



U akutní eozinofilní pneumonie je průběh většinou rychlejší, často fulminantní, s rozvojem respirační insuficience až pod obrazem syndromu akutní dechové tísně (ARDS), v KO ne- zřídka bez vyjádřené eozinofilie.

Eozinofilie a plicní infiltráty doprovází i alergickou bronchopulmonální aspergilózu (ABPA), jako projev komplexní (a alergické) reakce na kolonizaci dýchacích cest plísněmi rodu *Aspergillus*. V počátečním stadiu onemocnění také dochází k eozinofilním plicním infiltrátům, bývá však zvýšena hodnota celkového IgE a specifického IgE protilátek proti *Aspergillus fumigatus*, v dalších stádiích se objevují centrální bronchiektázie na HRCT hrudníku, v klinickém nálezů dominuje masivní expektorace hutného až hnědavě zbarveného sputa ve formě od- litků bronchů.^{8,12}

Dalším otazníkem zůstává svědění pokožky se zarudnutím, které se objevilo až v nedávné době – cca třičtvrtě roku po ukončení systémové kortikoterapie, a nelze vyloučit ani vari- antu infiltrace kůže eozinofily v rámci hypereozinofilního syn- dromu (HES) (bližší bioptické ověřování vzhledem k peaku další vlny pandemie covidu neprováděno).

HES je skupina onemocnění, pro které je charakteristická přítomnost eozinofilie v krevním obraze a ve tkáních se znač- nou variabilitou klinické manifestace. Termín idiopatický HES byl poprvé použit v roce 1968 Hardym a Andersonem. Od té doby došlo k významnému pokroku v pochopení patogeneze HES, etiologie některých forem HES jsou již popsány, přesto zůstává řada případů s nevysvětlitelnou eozinofilií řazena pod pojem idiopatický hypereozinofilní syndrom a příčina akti- vace T lymfocytů s nadprodukcí IL-5 není jasná. Jak již bylo

zmíněno, hlavní charakteristikou HES je eozinofilie v periferní krvi přesahující $1,5 \times 10^9/l$. Podle navrhované nové klasifikace by se měli všichni nemocní s eozinofilií nad $1,5 \times 10^9$ bez jasné sekundární příčiny (alergické nemoci, léky, parazitární infekce, nehematologické malignity, HIV...) řadit mezi hypereozinofilní syndromy, bez ohledu na počet postižených orgánů nebo po- tenciální patogenetické mechanismy (jedná se např. o izolova- nou eozinofilii v periferní krvi či EGPA a o stavy s orgánově li- mitovanou eozinofilií – např. eozinofilní pneumonie).^{1,2} Na druhou stranu nemocní s myeloproliferativním nebo lymfo- proliferativním onemocněním jsou do HES zahrnuti, i když etiologie je známa (např. mutace PDGFRA, klonální nebo abe- rantní populace T lymfocytů). Klinický obraz je variabilní a zá- leží na typu orgánového postižení. Nejčastěji vidáme postižení srdce, kůže, plic, zažívacího traktu a CNS; postižení může být limitováno na jeden orgán či multiorgánové, mírné či život ohrožující (srdeční selhání, tromboembolická CMP). Zjedno- dušeně lze říci, že nemocní s lymfocytární variantou HES mají větší tendenci k postižení kůže a měkkých tkání – což může být i případ naší pacientky; nemocní s myeloproliferativní varian- tou HES, a zvláště s mutací PDGFRA, mají vyšší incidenci kar- diálního poškození.¹³

Závěr

Cílem kazuistiky je upozornit na možnou, i když vzácnou pro- gresi eozinofilie u astmatičky do hypereozinofilního syndromu. Včasnému stanovení diagnózy a zahájení promptní terapie jistě přispěl i užší vztah lékař – pacient, kdy na základě nepřímých pře-

svědčivých symptomů byl ihned proveden skiagram hrudníku a krevní obraz s nálezem abnormálně vysokého zastoupení eozinofilů.

Další sledování nemocné ukáže, zda nedojde k často popísanému relapsu onemocnění či přechodu onemocnění do EGPA či multisystémového HES s orgánovým extrapulmonálním postižením (kůže?). Komplikujícím faktorem je i pokročilý věk nemocné, z etického hlediska mírně limitující další vyšetřování. Jak jsem se přesvědčila, pochybnosti či nejistotu o dalším vývoji této nemoci je třeba naší nemocné sdělovat velmi citlivě. *Primum non nocere.*

Literatura

1. Vašáková, M., Polák, J., Matěj, R. Intersticiální plicní procesy Praha: Maxdorf, 2011.
2. Simon, H. U., Rothenberg, M. E., Bochner, B. S. et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126, 1: 45-49, 2010.
3. Marchand, E., Cordier, J. F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis* 6, 1: 11, 2006.
4. Kolek, V., Kašák, V. et al. *Pneumologie – vybrané kapitoly pro praxi.* Praha: Maxdorf, 2010.
5. Klion, A. D., Weller, P. F. Overview of pulmonary eosinophilia. Causes of pulmonary eosinophilia. 2010. (online: www.uptodate.com)
6. Brown, K. K., King, T. E. Treatment of chronic eosinophilic pneumonia, 2010. (online: www.uptodate.com)
7. Brown, K. K., King, T. E. Chronic eosinophilic pneumonia, 2020. (online: www.uptodate.com)
8. Haber, J., Vašáková, M., Mallátová, N. et al. Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. *Studia pneumologica et phthiseologica* 76, 3: 82–106, 2016.
9. Bochner, B. S., Book, W., Busse, W. W. et al. Workshop report from the NIH taskforce on the research needs of eosinophil-associated diseases (TREAD). *J Allergy Clin Immunol* 130, 3: 587–596, 2012.
10. Bochner, B. S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121, 2: 150–155, 2018.
11. Teřl, M. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu – Společný dokument ČSAKI a ČPFS. Semily: GEUM, 2015. (online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines>)
12. Růžicková Kirchnerová, O., Teřl, M., Mírka, H. et al. Alergická broncho-pulmonální aspergilóza (ABPA) a možnosti její léčby – kazuistika. *Studia pneumologica et phthiseologica* 70, 4: 149–154, 2010.
13. Roufosse, F., Klion, A. D., Weller, P. F. Hypereosinophilic syndromes: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis, 2011. (online: www.uptodate.com)

MUDr. PETRA KLEINOVÁ
Ordinace PL a pneumologa
V. Nezvala 2678
434 01 Most
e-mail: kleinova@ordinacemost.cz

Poděkování

Autorka děkuje doc. MUDr. Milanu Teřlovi, Ph.D. za cenné rady i morální podporu.

upoutávka

30. Moravskoslezské pneumologické dny

30. 9.–1. 10. 2022

Olomouc, Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36, Olomouc

Informace

www.dnypneumologie.cz



Efekt plicní rehabilitace na toleranci zátěže, dechový vzor a tíži únavy pacientky s roztroušenou sklerózou po prodělání onemocnění covid-19

Martin Dvořáček, Kateřina Raisová, Tamara Zlámalová, Pavla Horová

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

Souhrn

Riziko těžkého průběhu onemocnění covid-19 roste u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) s věkem, mírou neurologického postižení a přítomností predisponujících komorbidit. U pacientů s RS se může vyskytovat také oslabení dýchacích svalů, snížená tolerance zátěže, generalizovaná svalová slabost, únava, dušnost a snížená kvalita života. Tyto symptomy se mohou objevit nebo být zhoršeny po prodělání onemocnění covid-19, což může následně negativně ovlivnit běžné denní fungování takto nemocných. Cílem této kazuistiky je popsat pozitivní efekt plicní rehabilitace na toleranci zátěže, plicní funkce, dechový vzor, tíži dušnosti a únavy u pacientky s RS po prodělání covid-19 a představení programu plicní rehabilitace, který může být u pacientů s RS využit jak v rámci léčby po prodělání covid-19, tak i preventivně s cílem posílení dýchacích svalů a zlepšení pohybové složky dýchání.

Summary

The effect of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance, breathing pattern and fatigue severity in a patient with multiple sclerosis after undergoing COVID-19

The risk of severe COVID-19 increases in patients with multiple sclerosis (MS) with age, the severity of MS disability, and the presence of predisposing comorbidities. Respiratory muscle weakness, decreased exercise tolerance, generalised muscle weakness, fatigue, breathlessness, and reduced quality of life may also occur in patients with MS. These symptoms may also appear or be exacerbated by the progression of COVID-19, which can affect the activities of the daily life of such patients. This case study aims to describe the positive effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, lung functions, breathing pattern, breathlessness, and fatigue in patients with MS after COVID-19. Moreover, the article introduces a pulmonary rehabilitation program for MS patients, which can be used in treatment after COVID-19 and prophylactically to enhance the respiratory muscle strength and improve lung function in patients.

Klíčová slova

- covid-19
- roztroušená skleróza
- plicní rehabilitace
- tolerance zátěže
- plicní funkce
- únava
- dechový vzor

Keywords

- COVID-19
- multiple sclerosis
- pulmonary rehabilitation
- exercise capacity
- pulmonary function
- fatigue
- breathing pattern

Úvod

Pacienti s roztroušenou sklerózou (RS) jsou již od začátku pandemie onemocnění covid-19 skupinou osob se zvýšenou pozorností odborníků, a to nejenom proto, že je většina těchto pacientů léčena imunosupresivou. Důvodem je také přítomnost obecných rizikových faktorů těžkého průběhu covid-19, kterými jsou například kardiovaskulární onemocnění nebo arteriální hypertenze.¹ Podařilo se také identifikovat rizikové faktory vzniku těžkého průběhu onemocnění přímo u pacientů s RS. Těmi jsou vyšší věk, mužské pohlaví, souběžné komorbidity (např. plicní onemocnění, diabetes mellitus, obezita) a vyšší míra neurologického postižení.^{2,3} Někteří autoři zmiňují také

léčbu anti-CD20 látkami, léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů během dvou měsíců před propuknutím covid-19 či progresivní fenotyp RS.^{2,4,5} Nejnovější poznatky však naznačují, že většina pacientů s RS prodělá mírnou formu onemocnění covid-19.^{6,7}

Pandemie covid-19 přesto život pacientů s RS významně ovlivnila. Mnoho pacientů, kteří pravidelně navštěvovali léčebná zařízení, ať už z důvodu vyšetření, medikace či rehabilitace, svůj léčebný režim přerušilo nebo odložilo z obavy z možné nákazy.⁸ Dle některých studií by onemocnění covid-19 mohlo vést také k exacerbaci RS.⁹ Z dostupných poznatků dále vyplývá, že pacienti s RS mají vyšší tendenci ke vzniku depresivních syndromů v souvislosti s pandemií covid-19 oproti

běžné populaci, a to především z důvodů obav o své zdraví a narušení běžného procesu léčby.¹⁰ Kognitivní poruchy, únava, úzkost a deprese, které se u pacientů s RS vyskytují, pak mohou být důležitou součástí vzniku post-akutních stavů a přímo predisponovat vznik tzv. long covid, který byl u pacientů s RS zaznamenán častěji než u běžné populace.^{11,12} V případě výskytu symptomů long covidu, které mohou být velmi různorodé, je vhodné, aby byl pacient včas a podrobně vyšetřen odborníky s možností mezioborové spolupráce umožňující komplexní hodnocení obtíží a návrh vhodné terapie.¹³

V České republice evidujeme přibližně 20 tisíc pacientů s RS.¹⁴ Rizikový faktor vyššího věku (nad 65 let) pro komplikovanější průběh covid-19 z nich dle obecných předpokladů splňuje přibližně 10–20 %.¹⁵ Nejen u této skupiny pacientů, ale i u těch, u kterých se zároveň vykytuje vyšší míra neurologického postižení, přidružené komorbidity či u nich přetrvávají následky onemocnění covid-19, by měla být včas zahájena individualizovaná mezioborová léčba, zahrnující farmakologické i nefarmakologické postupy. Součástí nefarmakologických léčebných postupů by měla být i plicní rehabilitace, neboť u těchto pacientů se může vyskytovat snížená tolerance fyzické zátěže, generalizovaná svalová slabost (včetně slabosti dýchacích svalů), únava, dechové obtíže, poruchy polykání a snížená kvalita života.^{16–19} Vzhledem k tomu, že vážný průběh onemocnění covid-19 je často spojen s pneumonií a respiračním selháním, je potřeba včas pamatovat také na respirační funkce pacientů s RS. Z dostupných zdrojů je patrné, že minimálně u 60 % ambulantně se léčících pacientů s RS bylo zaznamenáno oslabení dýchacích svalů,²⁰ které koreluje s omezenou funkční schopností, neurologickým postižením pacienta a v některých případech také se snížením plicních funkcí.²¹ Oslabení dýchacích svalů samo o sobě může vést až k respiračnímu selhání,²² jež je nejčastější příčinou kritického stavu a úmrtí u pacientů s RS.²³ Naopak těžký průběh respirační infekce včetně covid-19 spojený s imobilizací pacienta na lůžku má vliv na rozvoj svalové hypotrofie, svalového oslabení a dekondice,²⁴ a může tak následně negativně ovlivňovat fungování pacientů po propuštění z nemocnice do domácího prostředí. U pacientů s RS se tak mohou kombinovat dvě příčiny jejich obtíží – následky onemocnění RS a následky respirační infekce. Pokud tedy u pacienta s RS po prodělání onemocnění covid-19 přetrvávají dechové obtíže, svalová slabost, únava, snížená tolerance fyzické zátěže či poruchy polykání, tak by součástí následné péče měla být i léčba rehabilitační zahrnující plicní rehabilitaci včetně cíleného tréninku dýchacích svalů.^{25,26}

Na nemocné s RS je často nahlíženo jako na pacienty s neurologickými projevy jejich onemocnění (např. poruchy chůze, poruchy rovnováhy, poruchy citlivosti), takže se u těchto pacientů do terapie standardně plicní rehabilitace zaměřená na dechovou dysfunkci nezařazuje, přestože svalová dysfunkce toto onemocnění může také provázet. Důležité je na to pamatovat zejména právě u těch pacientů s RS, u kterých se jejich zdravotní stav zkomplikuje proděláním infekčního onemocnění postihujícího dýchací systém. Proto je cílem této kazuistiky podrobně popsat program plicní rehabilitace u pacientky s RS, která prodělala covid-19 s respiračními následky. Tento program může

být využit jak v rámci multidisciplinární individualizované léčby po prodělání covid-19 či jiné infekce dýchacího systému u pacientů s RS, tak i preventivně s cílem posílení dýchacích svalů a zlepšení plicních funkcí u těchto pacientů, což může napomoci předcházet dechovým komplikacím v pokročilém stadiu této nemoci.

Kazuistika

Pacientka (žena, 65 let, ve starobním důchodu) s diagnózou RS (léčena od roku 1997) prodělala v prosinci 2020 onemocnění covid-19. Primární onemocnění pacientky vykazovalo dlouhodobě stabilní průběh. Neurologický obraz RS byla spastická triparéza s mírou postižení dle Kurtzkeho škály (EDSS) na úrovni 5.0. V souvislosti s tím byla pacientka dlouhodobě medikována fampridinem. Dále se také léčila s arteriální hypertenzí a hypotyreózou štítné žlázy.

Na ambulantní plicní rehabilitaci přišla pacientka pět týdnů po dimisi z nemocnice. V nemocnici byla hospitalizována jeden týden z důvodu bilaterální pneumonie, která byla léčena oxygenoterapií, kortikoterapií a antibiotickou léčbou. S nástupem covid-19 pacientka subjektivně vnímala výraznou únavu, obtížné dýchání, kašel a slabost končetin. Postupně zaznamenala také zhoršení chůze, bolest kloubů a svalů, bolest břicha a zhoršenou kvalitu spánku. Zvýšená únava, dušnost, slabost končetin, subjektivní zhoršení chůze a bolest kloubů a svalů přetrvávala i po propuštění z nemocnice a pacientka tyto obtíže popisovala také při vstupním vyšetření na našem pracovišti. Dále si stěžovala na ztíženější vykonávání běžných denních aktivit (ADL), které se u ní před onemocněním covid-19 nevyskytovalo.

Vstupní vyšetření

V rámci vstupního vyšetření byla odebrána pacientčina anamnéza. Následně bylo provedeno hodnocení tolerance fyzické zátěže pomocí šestiminutového testu chůzí (6MWT), který pacientka absolvovala s dopomocí holí pro severskou chůzi (ty využívá i pro její běžnou chůzi). Pro hodnocení plicních funkcí bylo provedeno spirometrické vyšetření a vyšetření funkce dýchacích svalů pomocí přístroje ZAN FlowHandy 100 USB (nSpire Health Inc., Germany). Plicní funkce byly hodnoceny pomocí vitální kapacity (VC), usilovné vitální kapacity (FVC) a usilovně vydechnutého objemu za 1 sekundu (FEV₁). Funkce dýchacích svalů byla evaluována podle hodnot maximálního inspiračního (PImax) a expiračního (PEmax) ústního tlaku. Pro další posouzení funkce dýchacích svalů byl měřen také okluzní ústní tlak (P0.1) a index dechové práce (T_{Tmus}). Dušnost, kterou pacientka udávala, byla hodnocena pomocí dotazníku modifikované škály dušnosti (Medical Research Council

KURTZKE JOHN FRANCIS (1926–2015) – americký neurolog a neuroepidemiolog. Po absolvování Cornell University Medical College (1952) působil ve Veteran's Affairs Medical Centers Coatesville, v letech 1963–1995 byl profesorem neurologie na Georgetown university. Jeho práce se zabývaly především roztroušenou sklerózou, známa je jeho metoda kvantifikace postižení u RS (škála EDSS – Expanded Disability Status Scale). (zdroj informací: archiv redakce)

– mMRC) a únava pomocí škály komplexního hodnocení únavy (Multidimensional Assessment of Fatigue Scale – MAF) (tabulka 1). Před začátkem terapie bylo provedeno aspekční kinetologické vyšetření stoje a chůze a zhodnocení dechového vzoru pacientky. Dále bylo změřeno rozvíjení hrudníku na čtyřech úrovních (1. axillare, 2. mezosternale, 3. xiphosternale, 4. polovina vzdálenosti processus xiphoideus a umbilicus).

Terapie

Pacientka absolvovala 1× týdně plicní rehabilitaci po dobu sedmi týdnů pod dohledem fyzioterapeuta. Každá terapie probíhala individuální formou a trvala 45 minut. Během první terapie byla s pacientkou provedena podrobná edukace, při které byly pacientce vysvětleny nejen výsledky a nálezy ze vstupního vyšetření, ale také podrobně popsáno, co bude její program plicní rehabilitace zahrnovat, na co bude zaměřený a jak jí může pomoci minimalizovat její obtíže. Společně s pacientkou byl také stanoven cíl plicní rehabilitace, který byl zaměřen na snížení výskytu dechových obtíží a snazší vykonávání jejích ADL.

První část terapie byla věnována ošetření měkkých tkání, především v oblasti krku a šíje, hrudního koše a břišní stěny. Cílem byla normotonizace a ovlivnění protažitelnosti fascií (zejména fascia pectoralis, fascia clavipectoralis a fascia cervicalis) a odstranění reflexních změn v dýchacích svalech, které by mohly mít negativní vliv na optimální dechový vzor (m. diaphragma, mm. scaleni, mm. intercostales, m. trapezius, m. levator

scapulae, m. sternocleidomastoideus, m. pectoralis major et minor). Před zahájením technik respirační fyzioterapie byly využity rehabilitační postupy pro podporu vzpřímeného držení těla, které je velmi důležité pro usnadnění rozvíjení hrudníku. Hlavní náplní terapie byly techniky respirační fyzioterapie, cílem byla reedukace dechového vzoru (obrázek 1) a optimalizace funkce bránice. V návaznosti na tyto techniky byl od druhé terapie prováděn trénink inspiračních a expiračních svalů s pomocí dechových trenažérů Threshold inspiratory muscle trainer (IMT) a Threshold positive expiratory pressure (PEP). Pacientka byla instruována k provádění nádechového i výdechového tréninku nejprve v pozici vsedě (obrázek 2), později také v posturálně náročnějších situacích a také v kombinaci s posturálním tréninkem využívajícím labilních ploch (balanční čocky). Z důvodu výrazného oslabení nádechových i výdechových svalů bylo pacientce doporučeno 2× denně provádět nejprve 2× 10 nádechů a 2× 10 výdechů, kdy počáteční hodnoty odporu byly nastaveny na hodnotu 45 % PImax a 30 % PEmax (změřené při vstupním vyšetření). Vstupní hodnotu pro trénink nádechových svalů tak konkrétně představovalo 9 cmH₂O a pro trénink výdechových svalů 10 cmH₂O. Pacientka byla postupně instruována k navýšení počtu opakování na 3× 10 nádechů 2× denně pro použití nádechového i výdechového trenažéru a také ke zvýšení odporu o 2 cmH₂O pro oba dechové trenažéry každý týden. Poslední částí terapie byl silový trénink horních a dolních končetin a vytrvalostní trénink. Pro silový trénink byly vybrány

Obr. 1: Reedukace dechového vzoru – podpora bráničního dýchání



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 2: Trénink nádechových svalů s Threshold IMT vsedě



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 3: Posilování svalů dolních končetin



Obr. 4: Vytrvalostní chodecký trénink na běžeckém páse



cviky s vlastní hmotností pacientky (dřep, výpad) a s využitím činek o váze 1 kg a 2 kg (obrázek 3). Cviky byly orientovány k posílení hlavních svalových skupin, které pacientka využívá během běžných denních aktivit. Vytrvalostní trénink pacientka absolvovala ve formě chůze na pásu v délce 10 minut (obrázek 4). Intenzita tréninku byla nastavena na hodnotu 14 („poněkud namáhavá až namáhavá“) dle subjektivní Borgovy škály vnímaného úsilí (6–20) a na hodnotu 5 („silná dušnost“) dle Borgovy škály dušnosti (0–10). Pacientka byla instruována provádět v rámci domácího cvičení všechny typy cviků použitých v rámci terapeutické jednotky, a to s frekvencí 2× denně a délkou trvání 15–20 minut. Pro domácí aplikaci vytrvalostního tréninku bylo pacientce doporučeno zařadit každý den krátkou procházku v minimální délce 10 minut, v subjektivní intenzitě stejné, jakou vnímá při terapii na chodícím páse. Během kombinace jednotlivých částí cvičení byly zařazovány odpočinkové pauzy, aby se předcházelo rozvoji únavy. Na závěr každé rehabilitační jednotky bylo provedeno protahovací a relaxační cvičení.

Výsledky vyšetření – vstupní

Výsledky vstupního vyšetření jsou uvedeny v tabulce 1. V rámci hodnocení tolerance zátěže pacientka ušla při 6MWT 332 m, což představovalo 69,6 % náležité hodnoty normy. Při hodnocení plicních funkcí byly zaznamenány normální hodnoty klidové i usilovné vitální kapacity (VC a FVC) a usilovné vydechnutého objemu vzduchu za 1 s (FEV_1). Oproti tomu síla dýchacích svalů vykazovala výrazné snížení hodnot, konkrétně pouze 27,8 % náležité hodnoty normy pro nádechové svaly a 35,5 % náležité hodnoty normy pro výdechové svaly. Zvýšený

index dechové práce T_{mus} značí vyšší tendenci dýchacích svalů podléhat únavě, a to i přesto, že okluzní ústní tlak P0.1 pro klidové dýchání vykazuje hodnoty nižší, než je udávaná norma. Při aspekčním vyšetření dechového vzoru pacientky byla pozorována převaha horního hrudního typu dýchání s výraznějším zapojením auxiliárních dýchacích svalů. Tento fakt potvrzuje také měření rozvíjení hrudníku, kdy hodnoty na všech etážích vykazují spíše nižší hodnoty a záporná hodnota rozvíjení v oblasti dolních žeber (polovina vzdálenosti processus xiphoideus a umbilicus) znamená výskyt paradoxního dýchání, při kterém se při nádechu břišní stěna vtahuje, místo aby expandovala. Výsledek dotazníku mMRC svědčí spíše pro nižší míru dušnosti. Naopak Global Fatigue Index (GFI) s hodnotou 29,8 (0 bodů – žádná únava, 50 bodů – maximálně možná únava), který se počítá z výsledku dotazníku MAF, naznačuje vyšší míru únavy.

Výsledky vyšetření – výstupní

Pacientka po absolvování plicní rehabilitace subjektivně popisovala zmírnění téměř všech svých symptomů – únavy, dušnosti, slabosti končetin, bolesti kloubů a svalů, které udávala na jejím počátku. Pozitivně hodnotila především subjektivní zlepšení fyzické kondice, díky kterému pociťuje zlepšení chůze (méně často při ní využívá hole), které se projevuje také ve snadnějším vykonávání ADL. Zvýšení tolerance fyzické zátěže bylo potvrzeno i při 6MWT, při kterém pacientka ušla o 38 metrů více. Subjektivní snížení únavy bylo potvrzeno také snížením hodnoty GFI na 20,57, což naznačuje mírnější únavu. S ohledem na ventilační funkce se zvýšila síla nádechových

Tab. 1: Porovnání vstupních a výstupních hodnot měření

	Vstup	Výstup
6MWT	332 m (69,57 % n.h.)	370 m (77,53 % n.h.)
VC (% n.h.)	111 %	118 %
FVC (% n.h.)	107 %	113 %
FEV ₁ (% n.h.)	95 %	107 %
TTmus	0,22	0,07
P0.1 (kPa)	0,12 kPa	0,04 kPa
PI _{max} (kPa)	1,98 kPa (27,76 % n.h.)	2,91 kPa (40,8 % n.h.)
PE _{max} (kPa)	3,24 kPa (35,47 % n.h.)	5,24 kPa (57,36 % n.h.)
rozvíjení hrudníku přes axillare (cm)	2,5 cm	4 cm
rozvíjení hrudníku přes mezosternale (cm)	2 cm	3 cm
rozvíjení hrudníku přes xiphosternale (cm)	2 cm	4 cm
rozvíjení hrudníku přes v ½ vzdálenosti processus xiphoideus – umbiculus (cm)	-1 cm	3 cm
mMRC	1	1
MAF	29,8	20,57

6MWT – šestiminutový test chůze, n.h. – náležitá hodnota normy, VC – vitální kapacita, FVC – usilovná vitální kapacita, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 s, PI_{max} – maximální nádechový ústní tlak, PE_{max} – maximální výdechový ústní tlak, TTmus – tension-time index of inspiratory muscles, P0.1 – okluzní ústní tlak během klidového nádechu (norma < 0,2 kPa), mMRC – dotazník modifikované škály dušnosti Medical Research Council, MAF – škála komplexního hodnocení únavy

svalů o 47 % oproti vstupní hodnotě a výdechových svalů o 62 % oproti vstupní hodnotě. Zvýšení síly dýchacích svalů vedlo také k poklesu hodnoty indexu dechové práce TTmus, která svědčí pro optimálnější fungování nádechových svalů. Ostatní plicní funkce zůstaly zachovány na normálních hodnotách či se posunuly do nadprůměrných hodnot. Hodnocení dušnosti prostřednictvím dotazníku mMRC zůstalo stejné jako před terapií, na hodnotě 1. Výrazné zlepšení nastalo ve změně dechového vzoru pacientky. Kromě zvýšeného rozvíjení hrudníku na všech etážích došlo také k odstranění paradoxního typu dýchání, což může naznačovat výraznější zapojení bránice v dechovém cyklu a efektivnější zapojení hlavních dýchacích svalů. Výsledky z výstupního vyšetření jsou uvedeny v tabulce 1.

Pacientka subjektivně hodnotila terapii velmi pozitivně. Velmi oceňovala rozmanitost cvičebního programu a orientaci směrem k funkčnímu využití zvolených cviků v rámci ADL, cyklus cvičení ji pozitivně namotivoval a zvýšil její sebedůvěru po prodělaném koronavirovém onemocnění. Pacientka také chápe význam plicní rehabilitace v prevenci respiračního selhání pacientů s RS a rozhodla se dodržovat zavedený tréninkový režim včetně tréninku dýchacích svalů i po skončení plicní rehabilitace v rámci samostatného domácího rehabilitačního programu.

Diskuse

Plicní rehabilitace u pacientů po prodělaní onemocnění covid-19 byla opakovaně prokázána jako vhodná, bezpečná a účinná terapeutická intervence nezávisle na míře závažnosti onemocnění.^{27,28,29} Nic na tom pravděpodobně nemění ani fakt, že má

pacient současně nějakou další komorbiditu, například roztroušenou sklerózu. Plicní rehabilitace je u pacientů s RS zaměřena především na posilování nádechových a výdechových svalů, které hrají důležitou roli v patofyziologii respiračního selhání, které je příčinou přibližně 47 % všech úmrtí pacientů s RS.³⁰ Nevýhodou je, že chybí přesná doporučení, kdy a jaký typ tréninku dýchacích svalů pacientům s RS indikovat v návaznosti například na míru neurologického postižení.³¹ V České republice proto vycházíme i u pacientů s RS z doporučených postupů pro plicní rehabilitaci pod záštitou ČPFS³² či doporučeného postupu pro pacienty po prodělaní covid-19.²⁶ V případě, že je během vstupního vyšetření zjištěna snížená síla dýchacích svalů, je i těmto pacientům do terapie zařazen trénink dýchacích svalů. U pacientů s RS, tak jako u pacientů se sníženou silou dýchacích svalů jiné etiologie, je trénink vždy individuálně nastaven podle hodnot PI_{max} a PE_{max} zjištěných při vstupním vyšetření. Pokud by pacient nebyl schopen prodechnout nastavený odpor na dechovém trenažéru (nejčastěji mezi 15–70 % PI_{max}/PE_{max} dle typu tréninku), odpor na pomůcce se individuálně sníží. Během odporového dýchání je kontrolován i dechový vzor. Pokud velikost odporu vede k tomu, že pacient není schopen udržet optimální dechový vzor jako při dýchání bez odporu, odpor na dechovém trenažéru se pacientovi sníží na takový, při kterém je již schopen optimální dechový vzor použít. U pacientů s RS častěji volíme nižší počet opakování odporovaných dechů a větší počet odpočinkových pauz, aby nedošlo k projevům únavy, které jsou u pacientů s RS nežádoucí a mohly by vést ke zhoršení zdravotního stavu pacienta.

V rámci naší kazuistiky jsme se snažili představit podobu plicní rehabilitace, která by u těchto pacientů mohla být efektivní. K námi uvedenému programu plicní rehabilitace by měli být indikováni především ti pacienti s RS, kteří prodělali covid-19 a pociťují příznaky tzv. long covidu či patří k pacientům s vysokým předpokladem výskytu oslabení dýchacích svalů, které koreluje především s omezenou funkční schopností a vyšší mírou neurologického postižení pacienta.^{33,34} U těchto jedinců je vhodné aplikovat multidisciplinární přístup a zvážit podrobné vyšetření nejen ventilačních parametrů, ale také pravidelně vyšetřovat sílu a funkci dýchacích svalů. I když pacientka z naší kazuistiky měla normální hodnoty standardně vyšetřovaných plicních parametrů (VC, FVC, FEV₁), bylo zjištěno výrazné snížení síly dýchacích svalů (pouze 27,8 % náležité hodnoty normy pro nádechové svaly, respektive 35,5 % náležité hodnoty normy pro výdechové svaly) a porucha dechového vzoru s obrazem paradoxního dýchání. Bez provedení tohoto cíleného vyšetření však nejsme schopni sílu a funkci dýchacích svalů včas posoudit, což může následně vést k tomu, že trénink dýchacích svalů nebude do terapie zařazen. Pacienty tak nadále mohou trápit dechové obtíže, které budou negativně ovlivňovat vykonávání běžných denních i pohybových činností, což následně může vést ke zvýšení rizika prohlubování respiračních obtíží s vážnými zdravotními i psychologickými následky. I přesto, že se v rámci plicní rehabilitace parametry síly dýchacích svalů pacientky zlepšily, jejich oslabení i po rehabilitační léčbě přetrvává. Z naměřených dat je však zřejmé, že i mírné zvýšení síly dýchacích svalů u pacientů s velkým oslabením může vést jak k subjektivnímu vnímání snazšího dýchání, tak ke znatelnému klinickému efektu, jako je např. snížení únavnosti těchto svalů (snížení parametru T_{Imus}). Pacientka byla po ukončení rehabilitace edukována k dalšímu samostatnému provádění zavedené terapie, avšak již bez kontroly terapeuta. Možným řešením dlouhodobé péče, úpravy zavedené terapie a dodatečné motivace pacientů by mohly být programy telerehabilitace či telecoachingu, které jsou zejména v zahraničí pro mnoho pacientů dostupnější než dříve.^{35,36,37} V České republice jsou tyto programy nabízeny pacientům zejména v rámci výzkumných studií.³⁸ Tyto programy by dlouhodobě mohly přispívat také ke zvýšení adherence k domácímu rehabilitačnímu programu, ke zvýšení tolerance fyzické zátěže, která je velmi důležitá ve vztahu k pohybovým aktivitám pacienta, kvalitě života nebo vykonávání ADL jako u naší pacientky.

Velmi podstatnou změnou po plicní rehabilitaci byla u pacientky změna dechového vzoru. Obraz paradoxního dýchání v dolní třetině hrudníku se u pacientů po pneumoniích vyskytuje poměrně nečastěji³² a změny v dechovém vzoru byly zaznamenány také u pneumonií s covidovou etiologií³⁹. Změna dechového vzoru v této etáži hrudníku je naprosto klíčová, neboť umožní lepší ventilaci této části plic. Reedukace dechového vzoru a podpora jeho optimalizace je pro pacienty důležitá z důvodu zvýšení efektivity a podpory ekonomiky dýchání, neboť paradoxní dýchání přetěžuje pomocné dýchací svaly, zvyšuje dechovou práci a zvyšuje projevy subjektivních dechových obtíží. Ty pak mohou limitovat pohybové aktivity pacienta a snižovat kvalitu jeho života.³²

I když pacientka subjektivně po ukončení terapie uváděla snazší vykonávání ADL i pohybových aktivit a vnímala, že se zlepšila její fyzická kondice, tak její zlepšení v 6MWT o 38 metrů nedosahuje obecné minimální klinické změny (MCID) po léčbě pro pacienty s diagnózou RS. MCID je u těchto pacientů stanovena na 88 m či na 20% zvýšení.⁴⁰ Nižší navýšení dosažené vzdálenosti v 6MWT může být způsobeno tím, že se jednalo o kombinaci onemocnění RS a prodělané bilaterální pneumonie způsobené onemocněním covid-19. V současné době prozatím není stanovena MCID pro 6MWT u nemocných po covidové pneumonii podstupujících ambulantní rehabilitační léčbu. Nárůst 38 metrů, kterého pacientka po rehabilitační léčbě dosáhla, však přesahuje MCID stanovenou pro pacienty s jiným typem restriktivního onemocnění plic, a to pro pacienty s intersticiálními plicními procesy. Pro takto nemocné je MCID stanovena jako nárůst vzdálenosti v 6MWT o 29–34 metrů po ambulantním rehabilitačním programem.⁴¹ Z tohoto pohledu tedy můžeme nepřímě vyvodit, že její nárůst v 6MWT byl dostatečný, což potvrzuje i subjektivní vnímání zlepšení tolerance zátěže samotnou pacientkou, které hodnotila jako nejvýraznější efekt celé rehabilitační léčby. Po absolvování ambulantní plicní rehabilitace navíc u pacientky došlo také ke snížení výskytu a tíže únavy, a to jak subjektivně, tak i v rámci dotazníkového šetření. Únava je jeden z nejdominantnějších projevů RS, který může limitovat vykonávání ADL i pohybových aktivit.⁴² Její ovlivnění rehabilitační léčbou je tak velmi žádoucí, neboť to může výrazně zkvalitnit život pacientů s tímto onemocněním.⁴³ V rámci provádění rehabilitace je však nezbytné únavu u pacientů s RS respektovat a nastavit intenzitu pohybového programu tak, aby nedocházelo k přetížení pacienta. I to je jeden z důvodů, proč by měl být pacient před započátkem rehabilitace pečlivě vyšetřen, a to včetně vyšetření tolerance zátěže, které dá terapeutovi přesnější představu o funkčních fyzických schopnostech pacienta. Během cvičení je velmi praktické řídit se Borgovými škálami vnímaného úsilí a dušnosti, které nám pomohou cvičení lépe přizpůsobit. Samozřejmostí je pak dostatečný prostor pro odpočinek mezi jednotlivými částmi terapeutické jednotky a edukace pacienta i pro domácí cvičení, tak jak tomu bylo i u naší pacientky.

Závěr

Z uvedené kazuistiky vyplývá, že plicní rehabilitace může být efektivním nástrojem pro komplexní zlepšení stavu po proděláním covid-19 i u pacientů s RS a významným článkem multidisciplinární péče s ohledem na důležitost respiračních funkcí u těchto pacientů.

Literatura

1. Chaudhry, F., Jageka, C., Levy, P. D. et al. Review of the COVID-19 risk in multiple sclerosis. *J Cell Immunol* 3, 2: 68–77, 2021.
2. Barzegar, M., Bagherieh, S., Houshi, S. et al. Factors associated with COVID-19 susceptibility and severity in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *MedRxiv*, 2021. (online: www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.11.21258765v1.full)
3. Sormani, M. P., Schiavetti, I., Carmisciano, L. et al. COVID-19 severity in

- multiple sclerosis: Putting data into context. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 9, 1: e1105, 2022.
4. Chaudhry, F., Bulka, H., Rathnam, A. S. et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *J Neurol Sci* 15, 418: 117147, 2020.
5. Simpson-Yap, S., De Brouwer, E., Kalincik, T. et al. Associations of DMT therapies with COVID-19 severity in multiple sclerosis. *MedRxiv*, 2021. (online: www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251316v1)
6. Arrambide, G., Llaneza-González, M. Á., Costa-Frossard França, L. et al. SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis: Results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8, 5: e1024, 2021.
7. Sormani, Maria P., De Rossi, N., Schiavetti, I. et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 89, 4: 780–789, 2021.
8. Costabile, T., Carotenuto, A., Lavorgna, L. et al. COVID-19 pandemic and mental distress in multiple sclerosis: implications for clinical management. *Eur J Neurol* 28, 10: 3375–3383, 2021.
9. Barzegar, M., Vaheb, S., Mirmosayyeb, O. et al. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord* 52, 102947, 2021.
10. Stojanov, A., Malobabic, M., Milosevic, V. et al. Psychological status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during coronavirus disease-2019 outbreak. *Mult Scler Relat Disord* 45, 102407, 2020.
11. Garjani, A., Middleton, R. M., Nicholas, R., Evangelou, N. Pre-existing anxiety, depression, and neurological disability are associated with long COVID: A prospective and longitudinal cohort study of the United Kingdom Multiple Sclerosis Register. *medRxiv* 2021. (online: www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.25.21259256v1)
12. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 4: 601–615, 2021.
13. Kopecký, M., Skála, M., Neumannová, K., Koblížek, V. Post-COVID syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace. *Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP* (aktualizace předchozího dokumentu, červen 2021). *Stud Pneumol Phthiaseol* 81, 5: 215–223, 2021.
14. Stastna, D., Menkyova, I., Drahotka, J. et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord* 54, 103104, 2021.
15. Minden, S. L., Frankel, D., Hadden, L. S. et al. Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation* 19, 1: 55–67, 2004.
16. Keclíková, L., Hoskovcová, M., Gál, O. et al. Možnosti pohybových aktivit u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Cesk Slov Neurol N* 77/100, 1: 23–28, 2014.
17. Mrázková, L., Sýba, J., Kysilko, M. et al. Dysfagie u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurol praxi* 17, 49–52, 2016.
18. Neumannová, K. Plicní rehabilitace – důležitá součást komplexní léčby roztroušené sklerózy. *IRoska* 4, 13–17, 2020.
19. Westerdahl, E., Gunnarsson, M., Wittrén, A., Nilsagård, Y. Pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2021, 4: 1–7, 2021.
20. Fry, D. K., Pfaller, L. A., Chokshi, A. R. et al. randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 31, 4: 162–172, 2007.
21. Huang, M. H., Fry, D., Doyle, L. et al. Effects of inspiratory muscle training in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 37, 101492, 2020.
22. Tzelepis, G. E., McCool, F. D. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respir Med* 109, 6: 671–679, 2015.
23. Karamyan, A., Dünser, M. W., Wiebe, D. J. et al. Critical illness in patients with multiple sclerosis: A matched case-control study. *PLOS ONE* 11, 5: e0155795, 2016.
24. Gosselink, R., Clerckx, B., Robbeets, C. et al. Physiotherapy in the intensive care unit. *Neth J Crit Care* 15, 2: 66–75, 2011.
25. Gosselink, R., Langer, D. Recovery from ICU-acquired weakness; do not forget the respiratory muscles! *Thorax* 71, 9: 779–780, 2016.
26. Neumannová, K., Zatloukal, J., Kopecký, M. et al. Doporučený postup plicní rehabilitace u onemocnění COVID-19. Česká pneumologická a ftezeologická společnost ČLS JEP, 2021. (online: <http://www.pneumologie.cz/novinka/1813/doporuceny-postup-plicni-rehabilitace-u-onemocneni-covid-19>)
27. Gloeckl, R., Leitl, D., Jarosch, I. et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Research* 7, 2: 00108–2021, 2021.
28. Hayden, M. C., Limbach, M., Schuler, M. et al. Effectiveness of a three-week inpatient pulmonary rehabilitation program for patients after COVID-19: A prospective observational study. *Int J Environ Res Public Health* 18, 17: 9001, 2021.
29. Santana, A. V., Fontana, A. D., Pitta, F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *J Bras Pneumol* 47, 1: e20210034, 2021.
30. Hirst, C., Swingle, R., Compston, D. A. S. et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 9: 1016–1021, 2008.
31. Levy, J., Prigent, H., Bensmail, D. Respiratory rehabilitation in multiple sclerosis: A narrative review of rehabilitation techniques. *Ann Phys Rehabil Med* 61, 1: 38–45, 2018.
32. Neumannová, K., Zatloukal, J., Koblížek, V. Doporučený postup plicní rehabilitace. Česká pneumologická a ftezeologická společnost ČLS JEP, 2019. (online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines>)
33. Bosnak-Guclu, M., Guclu-Gunduz, A., Nazliel, B., Irkeç, C. Comparison of functional exercise capacity, pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis with different disability levels and healthy controls. *J Rehabil Med* 44, 1: 80–86, 2012.
34. Mutluay, F. K., Gürses, H. N., Saip, S. Effects of multiple sclerosis on respiratory functions. *Clin Rehabil* 19, 4: 426–432, 2005.
35. Demeyer, H., Louvaris, Z., Frei, A. et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 72, 5: 415–423, 2017.
36. Loeckx, M., Rabinovich, R. A., Demeyer, H. et al. Smartphone-based physical activity telecoaching in chronic obstructive pulmonary disease: Mixed-methods study on patient experiences and lessons for implementation. *JMIR mHealth and uHealth* 6, 12: e200, 2018.
37. Salawu, A., Green, A., Crooks, M. G. et al. A proposal for multidisciplinary tele-rehabilitation in the assessment and rehabilitation of COVID-19 survivors. *Int J Environ Res Public Health* 17, 13: 4890, 2020.
38. Michalčíková, T., Neumannová, K., Salčáková, M. Přínos telerehabilitace pro nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Stud Pneumol Phthiaseol* 80, 2: 47–52, 2020.
39. Taylor, R. R., Trivedi, B., Patel, N. et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. *Clinical Medicine* 21, 4: e384–391, 2021.
40. Learmonth, Y. C., Dlugonski, D. D., Pilutti, L. A. et al. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler* 19, 13: 1784–1791, 2013.
41. Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M. et al. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 103, 10: 1430–1435, 2009.
42. Induruwa, I., Constantinescu, C. S., Gran, B. Fatigue in multiple sclerosis – a brief review. *J Neurol Sci* 323, 1–2: 9–15, 2012.
43. Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M. B. et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Syst Rev* 11, 9: CD009956, 2015.

Tato studie byla podpořena grantem IGA_FTK_2021_012.

MGR. MARTIN DVOŘÁČEK
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury
Univerzity Palackého
třída Míru 117
771 11 Olomouc
e-mail: dvorka.martin@gmail.com

Dupilumab v léčbě chronické rinosinuitidy – kazuistika

Zdeněk Knížek

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Pardubického kraje – Pardubická nemocnice

Souhrn

V říjnu 2019 bylo v České republice poprvé schváleno biologikum jako přídatná léčba k intranazálním kortikoidům u dospělých s chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou, u kterých terapie systémovými kortikoidy či chirurgický výkon nezajišťují adekvátní kontrolu onemocnění. V únoru 2020 byl pak otorinolaryngologům díky dokumentu European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 podán přehledný návod k vytipování pacientů a vytvořena indikační kritéria k zahájení léčby. V níže uvedené kazuistice je popsán případ pacientky s refrakterní chronickou rinosinuitidou a její odpověď na léčbu dupilumabem.

Summary

Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis – a case report

Biologics were approved in the Czech Republic in October 2019 for the first time as an additional therapy to intranasal corticosteroid in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adult patients unable to achieve adequate control of symptoms with systemic corticosteroids or surgery. In February 2020, the document European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 guided otorhinolaryngologists to be able to seek patients appropriate for the treatment with biologics, and set indication criteria. In our case report, we describe a patient with refractory chronic rhinosinusitis and her response to dupilumab treatment.

Klíčová slova

- chronická rinosinuitida
- nosní polyp
- biologická léčba
- dupilumab

Keywords

- chronic rhinosinusitis
- nasal polyp
- biologics
- dupilumab

Úvod

Chronická rinosinuitida s polypy je jedním z fenotypů chronické rinosinuitidy. I přes relativně vysokou prevalenci (3–6 %) ³ není dosud plně objasněna etiopatogeneze onemocnění. Léčebné postupy se opírají o zmírňování symptomů onemocnění a standardní postupy u těžších případů onemocnění nevedou k dlouhodobě dobrým výsledkům. U pacientů dochází k častým relapsům onemocnění a rekurenci polypózy. Onemocnění spadá, podobně jako astma či atopická dermatitida, do zánětlivých onemocnění zprostředkovaných Th2 lymfocyty (označované jako typ 2 zánět). V patogenezi tohoto zánětu se nejvíce uplatňují interleukiny IL-4, IL-5 a IL-13. ³

V únoru 2020 byl vydán rozsáhlý dokument EPOS 2020 (vytvořený Evropskou rinologickou společností), kde najdeme dělení chronických rinosinuitid s důrazem na endotypizaci onemocnění a indikace k léčbě monoklonálními protilátkami. První takovou schválenou monoklonální protilátkou v léčbě chronické rinosinuitidy je dupilumab (anti-IL-4 alfa), který lze indikovat jako adjuvantní terapii k intranazálnímu kortikoidu u pacientů s refrakterní chronickou rinosinuitidou, u kte-

rých nevede standardní léčba k adekvátní kontrole příznaků onemocnění. V níže uvedené kazuistice je popsán případ pacientky s refrakterní chronickou rinosinuitidou a její odpověď na léčbu dupilumabem.

Kazuistika

71letá pacientka k nám byla referována ze spádového ORL pracoviště pro recidivu nosní polypózy po oboustranné pansinus operaci. Jedná se o pacientku s obtížně kontrolovatelnou chronickou rinosinuitidou a astmatem (středně těžká až těžká ventilační porucha) na kombinaci inhalačních a perorálních léčiv (salmeterol s flutikasonem a tiotropium bromid inhalačně, montelukast a desloratadin perorálně). Pacientka nemá žádné alergie a v medikaci dále má bisfosfonát pro osteoporózu.

U pacientky byla chronická rinosinuitida diagnostikována ve 48 letech věku, kdy se u ní objevila fluktuující ztráta čichu, nosní obstrukce a vysmrkávání hojné hlenovité sekrece. Postupně byla ztráta čichu i nosní obstrukce trvalá, endoskopicky byla patrná nosní polypóza.

U pacientky byla zahájena léčba intranazálním kortikoidem, který ale v monoterapii neměl efekt na obtíže pacientky. Proto byla opakovaně léčena systémovou kortikoterapií (obvykle prednison v iničální dávce 60 mg s postupným vysazením během 7–10 dnů), která vedla pouze k dočasné úlevě od obtíží (cca na 1 měsíc). Systémová kortikoterapie se tak u pacientky opakovaně nasazovala 3–4×/rok. Delší efekt na obtíže měla funkční endonazální endoskopická chirurgie (FESS) v rozsahu pansinus operace, a to v 52 letech věku a následně v 60 letech věku. U pacientky vedla chirurgie k dočasné úlevě od nosní obstrukce a sekrece, nicméně byla patrná fixovaná úplná ztráta čichu (anosmie), neovlivnitelná jiným léčebným postupem. Již po šesti měsících od operace byla patrná recidiva nosní polypózy v otevřených ethmoidech s výše uvedenými symptomy.

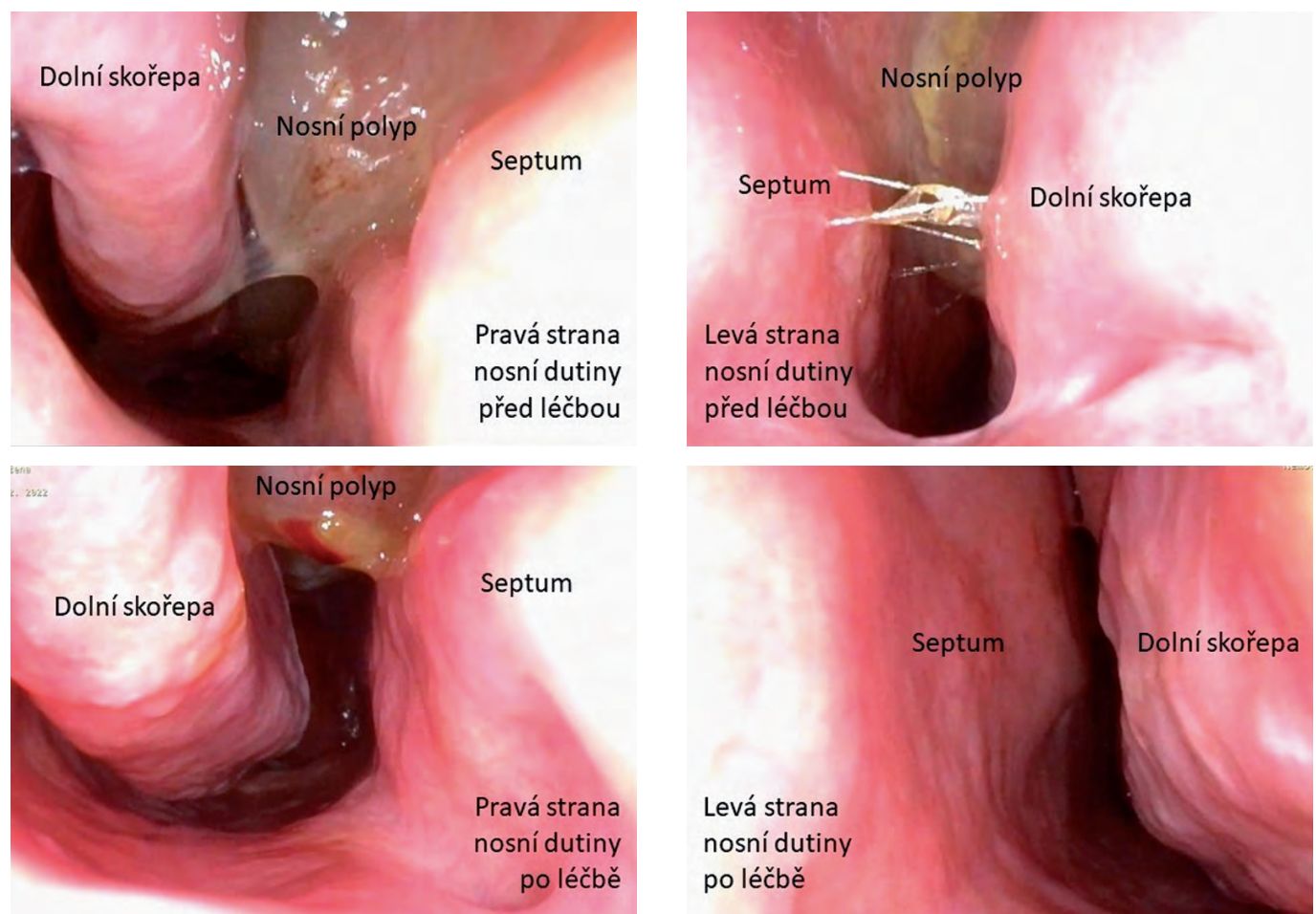
Při našem vyšetření byla endoskopicky patrná recidiva nosní polypózy v dutině po etmoidektomii oboustranně – vpravo dosahující téměř ke spodině dutiny nosní, vlevo do poloviny výšky dolní skořepy, kolem polypů byl navíc patrný čirý hlenovitý výtok (obr. 1). Po vyplnění SNOT-22 dotazníku byla patrná signifikantně ovlivněná kvalita života sinonazálními symptomy (52 bodů ze 110 možných), přičemž za zásadní pacientka považuje potíže spojené s výtokem z nosu, ztrátou čichu, nosní obstrukcí a pocitem celkového vyčerpání. Test parfémovaných

fixů potvrdil anosmii (2 body z 12 možných). ACQ-5 dotazník prokázal suboptimální kontrolu astmatu (3,2 bodů z 6 možných). Krevní odběry u pacientky potvrdily typ 2 zánětlivou reakci (440 eozinofilů/ μ l, celkové IgE v séru 804 kIU/l). Pacientka splňovala všechna kritéria navržená v EPOS2020 k zahájení biologické léčby.

Zdravotní pojišťovnu jsme požádali o schválení úhrady dupilumabu přes paragraf 16 v indikaci chronické rinosinuitidy jako adjuvantní léčbu k intranazálnímu kortikoidu, přičemž žádost byla vyřízena kladně. Zahájili jsme tedy subkutánní aplikace dupilumabu 300 mg ve dvoutýdenních intervalech.

V 16. týdnu při hodnocení odpovědi na léčbu byl patrný výrazný ústup obtíží pacientky – kompletně ustoupila nosní obstrukce i sekrece a vrátil se čich. Endoskopicky byla patrná regrese velikosti polypů a zcela vymizel hlenovitý výtok (obr. 1). Skóre SNOT-22 dotazníku bylo nyní 15 bodů (signifikantní zlepšení), test parfémovaných fixů potvrdil normosmii (11 bodů) a došlo k signifikantnímu ovlivnění příznaků spojených s astmatem (skóre při ACQ-5 dotazníku je 0,2 bodů). U pacientky nedošlo k rozvoji žádného nežádoucího účinku. Pacientka je dle EPOS2020 indikována k pokračování léčby po dobu jednoho roku, kdy dojde k dalšímu přehodnocení odpovědi na léčbu.

Obr. 1: Endoskopický obraz nosní dutiny před léčbou a po léčbě dupilumabem



Tab. 1: Indikace k biologické léčbě dle EPOS 2020

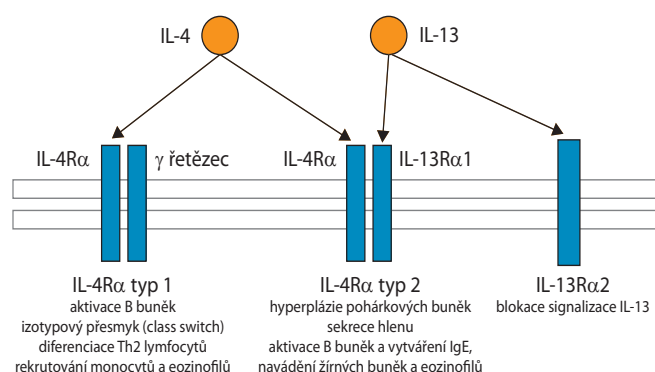
Indikace k biologické léčbě chronické rinosinusitidy s polypy dle doporučení European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020

Přítomnost nosní polypózy oboustranně u pacientů po ESS (endoskopické sinonazální chirurgii) a současně alespoň tři kritéria splněna:	
průkaz typ 2 zánětu	tkáňová eozinofilie 10 +/-pole (400x zvětšení) NEBO
	250 +/-mikrolitr eozinofilů v diferenciálním krevním obraze NEBO
	100 + kIU/litr celkové IgE v séru
potřeba či kontraindikace systémové kortikoterapie	alespoň 2x krátkodobě podávaná kortikoterapie za rok NEBO
	dlouhodobé užívání kortikoidů (více než 3 měsíce)
významně ovlivněna kvalita života	SNOT-22 skóre 40 + bodů
významná ztráta čichu	anosmie (záleží provedeném testu)
komorbidní astma	astma na alespoň pravidelné inhalační léčbě

Diskuse

Dupilumab je monoklonální protilátka, která blokuje receptor IL-4 alfa a zamezuje tak signálním cestám cytokinů IL-4 a IL-13, které jsou mimo jiné zodpovědné za kaskádu označovanou jako typ 2 zánět, který je specifický pro rozvoj onemocnění jako atopická dermatitida, astma, chronická rinosinusitida s polypy a eozinofilní ezofagitida (obr. 2). K léčbě chronické rinosinusitidy s polypy byl dupilumab zkoušen jako čtvrté biologikum po anti-IgE (omalizumab) a anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab).²

Obr. 2: Receptor IL-4alfa



Po dokončení multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie SINUS-24 a SINUS-52 je patrné, že dupilumab u pacientů s chronickou rinosinusitidou s polypy vede k redukci velikosti nosní polypózy, redukci opacifikace vedlejších nosních dutin na CT, zmírnění symptomů, zlepšení čichu a pacienty je dobře tolerován.¹ Na základě dobrého efektu dupilumabu při dobré bezpečnosti léčiva došlo ke schválení léčiva k jeho užití v indikaci chronická rinosinusitida s polypy v říjnu 2019.

V posledním vydání EPOS 2020 (vytvořené Evropskou rinologickou společností v únoru 2020) pak najdeme nové dělení chronických rinosinusitid s důrazem na endotypizaci onemocnění a indikace k léčbě monoklonálními protilátkami.³ (tab. 1, tab. 2)

I z naší kazuistiky je patrné, že efekt léčiva je téměř okamžitý a velmi dobrý v potlačení symptomů onemocnění. Ve shodě s výsledky studií SINUS-24 a SINUS-52 došlo k redukci velikosti polypů, došlo k signifikantnímu zmírnění symptomů onemocnění (dle SNOT-22 dotazníku zlepšení o 37 bodů, přičemž minimálně klinicky důležitý rozdíl (MCID) je 8,9 bodů.⁴ Dupilumab jako jediná léčebná modalita vedla u pacientky k navrácení čichu. U pacientky se nevyskytl žádný nežádoucí účinek a léčba byla tolerována bez obtíží. Současně je patrné i vymizení obtíží spojené s astmatem (dle dotazníku ACQ-5 zlepšení o 3,0 bodů, přičemž MCID je 0,5 bodů).⁵ U pacientky nebyla nutnost podání systémové kortikoterapie z indikace chronické rinosinusitidy či astmatu.

Tab. 2: Hodnocení odpovědi na biologickou léčbu dle EPOS 2020

Hodnocení odpovědi na biologickou léčbu dle doporučení European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020

zmenšení velikosti polypů	
snížení nutnosti užívání systémové kortikoterapie	
zlepšení kvality života	
zlepšení čichu	
snížení dopadu komorbidit	
Zhodnocení za 16 týdnů	není-li splněno žádné z kritérií, potom je léčba přerušena
Zhodnocení za 1 rok	není-li splněno žádné z kritérií, potom je léčba přerušena

Závěr

Dupilumab je nová léčebná možnost u pacientů s refrakterní chronickou rinosinusitidou s recidivující nosní polypózou. Efekt léčiva je okamžitý a velmi dobrý v potlačení symptomů onemocnění. Výjimečný se pak stává zejména díky navrácení čichu i u pacientů dlouhodobě anosmických. Vzhledem k ceně léčiva je zřejmé, že bude nutné v budoucnosti analyzovat cost efektivitu.⁶

Literatura

1. Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 394, 10209: 1638–1650, 2019.
2. Bachert, C., Zhang, L., Gevaert, P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 136, 6: 1431–1440, 2015.
3. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 59, Suppl. S29: 1–464, 2020.
4. Hopkins, C., Gillett, S., Slack, R. et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 34, 5: 447–454, 2009.
5. Juniper, E. F., Svensson, K., Mörk, A. et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 99, 5: 553–558, 2005.
6. Kim, J., Naclerio, R. Therapeutic potential of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: evidence to date. *Ther Clin Risk Manag* 16: 31–37, 2020.

MUDR. ZDENĚK KNÍŽEK

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Nemocnice Pardubického kraje – Pardubická nemocnice
Kyjevská 44, 530 03 Pardubice
e-mail: zdenek.knizek@nempk.cz

Článek vznikl za podpory společnosti sanofi-aventis, s.r.o.
MAT-CZ-2200391-2.0-04/2022

REALITI-A – detailní pohled

Novinky ze studie s mepolizumabem v reálné klinické praxi prezentované na výročním kongresu AAAI 2022

Studie REALITI-A je mezinárodní a multicentrická, prospektivní studie sledující v reálné klinické praxi účinnost a bezpečnost léčby mepolizumabem u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem. V loňském roce byly představeny výsledky za prvních 12 měsíců sledování kohorty 822 pacientů. Podrobněji jsme o nich již na stránkách našeho časopisu referovali v samostatném článku.^{7,8}

Celkové výsledky po roce sledování na intervenční terapii mepolizumabem 100 mg s.c. každé 4 týdny u pacientů s těžkým refrakterním astmatem ukázaly statisticky signifikantní snížení četnosti klinicky významných exacerbací. Roční míra exacerbací na pacienta se snížila z hodnoty 4,28 (rok sledování před studií) na 1,23. Došlo tak k 71% snížení míry klinicky významných exacerbací. Významný efekt byl prokázán také na potřebu užívání perorálních kortikosteroidů. V průběhu roku došlo k snížení mediánu denní dávky p.o. kortikosteroidů z 10 mg/den na 2,5 mg/den a u 43 % pacientů mohly být vysazeny zcela. Bezpečnostní profil léčby byl zcela konzistentní s randomizovanými klinickými studiemi, REALITI-A nepřinesla žádné nové bezpečnostní signály.^{7,8}

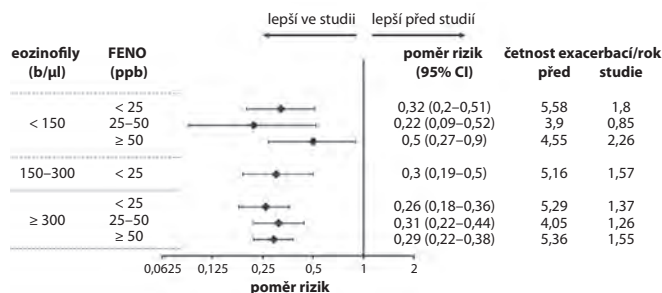
Na letošním výročním kongresu Americké akademie alergie, astmatu a imunologie bylo prezentováno hned několik subanalýz, které se věnovaly výsledkům této studie podrobněji.

V klinických studiích byl prokazován vyšší efekt mepolizumabu na snížení míry klinicky významných exacerbací u pacientů, kteří měli vyšší vstupní počet eozinofilů v krvi. Ve studii REALITI-A, která reprezentovala užítí v reálné klinické praxi, bylo dosaženo podobné redukce míry exacerbací bez ohledu na vstupní eozinofilii.

Jedna ze subanalýz (Bernstein et al.)¹ této studie proto mířila ke srovnání účinku mepolizumabu na četnost klinicky významných exacerbací za 12 měsíců léčby mepolizumabem ve srovnání s 12měsíčním obdobím před léčbou v závislosti na vstupním počtu eozinofilů v periferní krvi a vstupní hodnotě FENO. Pro účely této analýzy definovali autoři několik skupin pacientů a v nich samostatně vyhodnotili efekt studijní medikace na ovlivnění roční míry exacerbací. Srovnání zahrnuje i parametr užívání systémových kortikosteroidů v předchozím období, protože tato léčba může ovlivnit hodnoty periferní eozinofilie. Definovány byly tyto skupiny pacientů:

1. podle počtu eozinofilů při vstupu do studie (pod 150, 150–300, nad 300 buněk/mikrolitr)
 2. podle vstupní hodnoty FENO (pod 25, 25–50, nad 50 ppb)
 3. podle počtu eozinofilů při vstupu do studie a současně vstupní hodnoty FENO
 4. podle počtu eozinofilů, hladiny FENO a užívání systémových kortikosteroidů (ano/ne) při vstupu do studie
- Výsledky analýzy jasně ilustruje obrázek 1.

Obr. 1: Roční míra signifikantních exacerbací (srovnání s obdobím před léčbou) v závislosti na vstupní hodnotě eozinofilů v krvi a FENO¹



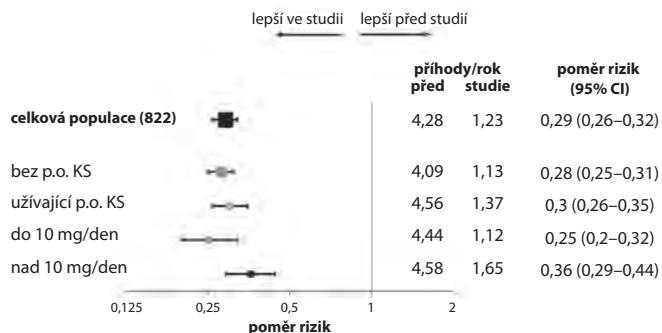
Analýza ukázala, že v reálné klinické praxi je mepolizumab účinný ve snížení klinicky významných exacerbací u pacientů s těžkým refrakterním astmatem bez ohledu na hladiny periferní eozinofilie a hodnotou FENO. V souladu s randomizovanými klinickými studiemi byl pozorován mírný trend vyšší účinnosti u pacientů s vyšší vstupní eozinofilií.

Další z analýz studie REALITI-A, publikovaných na letošní výroční konferenci Americké akademie alergie, astmatu a imunologie (AAAAI) se zaměřila na analýzu účinnosti mepolizumabu v závislosti na přítomnosti/nepřítomnosti kortikoterapie a výše její dávky.

Z randomizovaných klinických studií i reálné praxe je dobře dokumentováno, že užítí mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem vede ke snížení potřeby užítí perorálních kortikosteroidů pro kontrolu astmatu.^{9,10}

Publikovaná analýza² stratifikovala pacienty ve studii podle užítí systémových kortikosteroidů (ano/ne) a podle jejich vstupní dávky (do 10 mg/den a nad 10 mg/den). Z 822 pacientů ve studii jich při vstupu do studie 503 neužívalo p.o. kortiko-

Obr. 2: Snížení míry exacerbací v závislosti na vstupní dávce systémových kortikosteroidů²



Tab. 1: Vybrané demografické údaje účastníků studie REALITI-A³

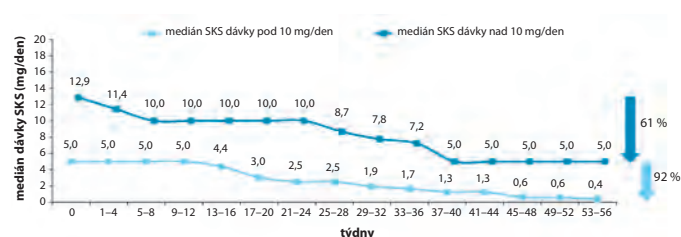
	všichni	omalizumab		výchozí celkové IgE			
		ne	ano	do 60 kU/l	60–190 kU/l	190–550 kU/l	nad 550 kU/l
věk, průměr (roky)	54±13,6	55±13,2	52±15	54±13,4	54±13,7	54±13	53±14,9
trvání astmatu (roky)	19,7±15,9	19,7±15,9	19,4±15	20,7±16,7	19,4±15,1	18,7±15,6	18,7±15,3
průměr eozinofilů (b/μl)	353	353	357	318	331	422	365
léčba anti-IgE (n/%)	150 (18 %)			11 (7 %)	30 (18 %)	47 (28 %)	41 (24 %)
celkové IgE (kU/l)	181,3	160	305,7	22,7	109,7	324,1	1 315,7

steroidy a 319 je užívalo, z toho 139 pacientů v dávce do 10 mg/den a 159 pacientů v dávce vyšší. Medián dávky činil 10 mg/den. Demografické a klinické charakteristiky (věk, pohlaví, trvání astmatu, vstupní hladina eozinofilů) byly v analyzovaných skupinách podobné.

Analýza ukázala, že redukce četnosti klinicky signifikantních exacerbací bylo dosaženo bez ohledu na užívání systémových kortikosteroidů a výši jejich dávky. Blíže viz obr. 2.

Efekt na snížení potřeby užití perorálních kortikosteroidů byl významný. V průběhu studie došlo ke snížení mediánu dávky kortikosteroidů o 75 % a u 43 % pacientů mohly být vysazeny zcela. Při rozlišení skupin podle vstupní dávky p.o. KS se pak jednalo o snížení mediánu dávky o 61 % (u skupiny s dávkou nad 10 mg/den) resp. o snížení o 92 % (u skupiny s dávkou pod 10 mg/den). Trend a vývoj ukazuje obrázek č. 3. Zcela vysazeny mohly být p.o. kortikosteroidy u 49 % pacientů užívajících vstupně dávku do 10 mg/denně a u 36 % pacientů s dávkou převyšující 10 mg/den.²

Obr. 3: Vývoj mediánu dávky p.o. KS v průběhu prvního roku studie REALITI-A²



U pacientů užívajících mepolizumab bylo prokázáno snížení rizika významných exacerbací bez ohledu na výchozí užívání systémových kortikosteroidů nebo jejich dávku. Dosaženo bylo snížení mediánu dávky užívaných systémových kortikosteroidů o 61 % resp. 92 %. Mnoho pacientů (49 % resp. 36 %) mohlo systémové kortikosteroidy zcela vysadit.

U řady pacientů s astmatem nacházíme jak zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi, tak znaky alergického astmatu. Současná guidelines diagnostiky a léčby astmatu již pracují s fenotypizací pacienta. Česká doporučení diagnostiky a léčby astmatu rozli-

šují fenotyp astmatu eozinofilní alergický, eozinofilní nealergický a non-eozinofilní nealergický. Možnosti vedení léčby dle fenotypu onemocnění tak zahrnují u eozinofilního alergického i nealergického fenotypu astmatu biologickou léčbu.⁵ Pacienti se zvýšenou hladinou IgE a současně zvýšeným počtem eozinofilů mohou být vhodní jak pro léčbu mepolizumabem, tak i omalizumabem. Proto další ze subanalýz studie REALITI-A studovala vliv léčby mepolizumabem s ohledem na vstupní hladinu IgE a předchozí léčbu omalizumabem.³

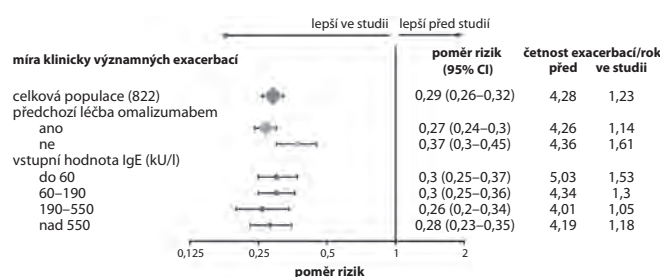
Již výsledky randomizovaných klinických studií, např. post hoc analýza studií MENSA a MUSCA^{11,12}, ukázaly, že mepolizumab redukuje četnost exacerbací astmatu bez ohledu na hladinu IgE i předchozí léčbu omalizumabem.^{4,13} Co nám k tomuto tématu může říci analýza studie z reálné klinické praxe REALITI-A?

V rámci celé studijní populace byly definovány podskupiny pacientů podle předchozího užití omalizumabu (ano/ne), výchozí hladiny celkového IgE (do 60, 60–190, 190–500 a nad 550 kU/l) a dále podle vstupní hodnoty celkového IgE (do 81 kU/l a nad 81 kU/l) a současně vstupního množství eozinofilů v krvi (do 300 a nad 300 buněk na mikrolitr).

Z celkového počtu 822 pacientů ve studii jich 151 bylo v minulosti léčeno omalizumabem. Průměrná výše IgE byla 181,3 kU/l, v případě pacientů dříve léčených omalizumabem se jednalo o 305,7 kU/l, u neléčených pak 160 kU/l. Podrobnější demografickou charakteristiku přináší tabulka 1.

Subanalýza ukázala, že mepolizumab redukoval klinicky významné exacerbace u pacientů ať již byli v minulosti léčeni omalizumabem, či nikoliv a v obdobné míře ve skupinách s různou vstupní hodnotou celkového IgE.

Obr. 4: Snížení míry exacerbací v závislosti na vstupní hodnotě celkového IgE a předchozí léčbě omalizumabem³



Výsledky subanalýzy ukázaly, že mepolizumab je účinný u pacientů s těžkým refrakterním astmatem na snížení míry klinicky významných exacerbací astmatu nezávisle na hladinách celkového IgE nebo anamnéze předchozí anti-IgE terapie.

Literatura

1. Bernstein, D., Liu, M. C., Lee, J. K. et al. The impact of baseline exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil count on clinical outcomes in REALITI-A. Poster 570. Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI 2022), 25.–28. 2. 2022.
2. Liu, M. C., Schleich, F., Lee, J. K. et al. The clinical benefit of mepolizumab treatment is independent of baseline maintenance oral corticosteroid use: results from the real-world REALITI-A study. AB147. Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI 2022), 25.–28. 2. 2022.
3. Lee, J. K., Pollard, S., Liu, M. C. et al. Influence of baseline total IgE and history of previous omalizumab use on the impact of mepolizumab in reducing rate of severe asthma exacerbations: Results from the real-world REALITI-A study. Poster 574. Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI 2022), 25.–28. 2. 2022.
4. Humbert, M., Albers, F. C., Bratton, D. J. et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir Med* 154: 69–75, 2019.
5. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Aktualizace 2019. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 18. 10. 2021]
6. Chen, M., Shepard, K., Yang, M. et al. Overlap of allergic, eosinophilic and type 2 inflammatory subtypes in moderate-to-severe asthma. *Clin Exp Allergy* 51, 4: 546–555, 2021.
7. Mepolizumab v reálné klinické praxi. Průběžné výsledky studie REALITI-A prezentovány na výroční konferenci ERS. *Kazusitiky v alergologii, pneumologii a ORL* 18, 4: 42–43, 2021.
8. Korn, S. REALITI-A: 1-year analysis of the global, prospective RWE study. Presentation ID2752. Symposium: Mepolizumab: Translating clinical trial evidence to real-world patients. ERS International Congress, 6. 9. 2021 (virtual). (online: www.ersnet.org) [cit. 18. 10. 2021]
9. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371, 13: 1189–1197, 2014.
10. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin Ther* 41, 10: 2041–2056, 2019.
11. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371: 1198–1207, 2014.
12. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 5, 5: 390–400, 2017.
13. Chapman, K. R., Albers, F. C., Chipps, B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 74, 9: 1716–1726, 2019.

Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu celoroční alergické rinitidy

Závěry klinické studie s dlouhodobým podáváním

V minulé části příspěvku jsme prezentovali výsledky studií s krátkodobým podáváním kombinovaného přípravku k intranazálnímu podání složeného z kortikosteroidu mometasonu a antihistaminika olopatadinu u pacientů se sezónní alergickou rinitidou.

Tyto studie III. fáze klinického zkoušení prokázaly, že Ryaltris (GSP 301) v krátkodobém (14 dní) podání u pacientů se sezónní alergickou rinitidou má dobrou toleranci a efektivitu k ovlivnění nosních i očních příznaků a rychlý nástup účinku (15 minut).⁵

Ryaltris v dlouhodobém užití (studie GSP 301-303)

Studie dlouhodobého užití kombinovaného přípravku obsahujícího mometason + olopatadin k intranazální aplikaci měla za svůj primární cíl určit bezpečnost užití přípravku a až v sekundárních cílech najdeme účinnost na ovlivnění příznaků celoroční alergické rinitidy.

Studie byla designována k užití olopatadinu 665 µg + mometasonu 25 µg (pH 3,7) (GSP 301) v 52týdenním sledování a srovnávala jej s dvěma variantami placeba (vehikuly s pH 3,7 a pH 7,0). Randomizace byla provedena v poměru 4 : 1 : 1 a do studie bylo zařazeno celkem 601 pacientů, z nich 440 dokončilo studii. Podmínkou pro vstup do studie byl věk minimálně 12 let.

Pacienti sledovali nosní příznaky (překrvení nosu, výtok z nosu, svědění nosu, kýchání) a zapisovali je do deníku ve škále 0–3 body vždy před podáním studijní medikace. Hodnoceny byly jako reflektivní (za 24 hodin) a okamžité (posledních 10 minut před medikací). Skóre reflektivního hodnocení (rTNSS), resp. okamžitého hodnocení (iTNSS) nosních příznaků mohlo dosáhnout hodnoty 12 bodů. Povolena byla pohotovostní, resp. úlevová medikace (rescue) p.o. podávaným loratadinem (10 mg/den) po 6. týdnu studie, pokud nebylo dosaženo kontroly příznaků (ev. jiných, nikoliv však nazálně podávaných, léků, pokud loratadin nedosáhl dostatečné účinnosti). Rozdíl

v TNSS byl pokládán za klinicky významný, pokud přesáhl hodnotu 0,23 bodu.^{1,2,6}

Primárním cílem studie byla bezpečnost léčby reprezentovaná výskytem nežádoucích účinků léčby a vyhodnocením laboratorního vyšetření, vitálních funkcí a klinickým vyšetřením v 30. a 52. týdnu studie (ve srovnání s oběma placeby).^{1,2,6}

Za sekundární cíl byla určena průměrná změna 24hodinového Celkového skóre nosních příznaků (rTNSS) a změna Okamžitého celkového skóre nosních příznaků (iTNSS). Sledování efektivity (sekundární cíl) bylo srovnáváno s placebem o pH 3,7.^{1,2,6}

Úlevová medikace (rescue) byla užitá u 35,6 % pacientů v GSP 301 skupině, 46,5 % pacientů na placebo pH 3,7 a 50,5 % pacientů na placebo pH 7.^{1,2,6}

Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný ve všech sledovaných skupinách, nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly mezi skupinami s účinnou látkou a některým z placeb. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (s četností nad 5 %) byly infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, nosní diskomfort a nazofaryngitida. Většinou se jednalo o mírné ne-

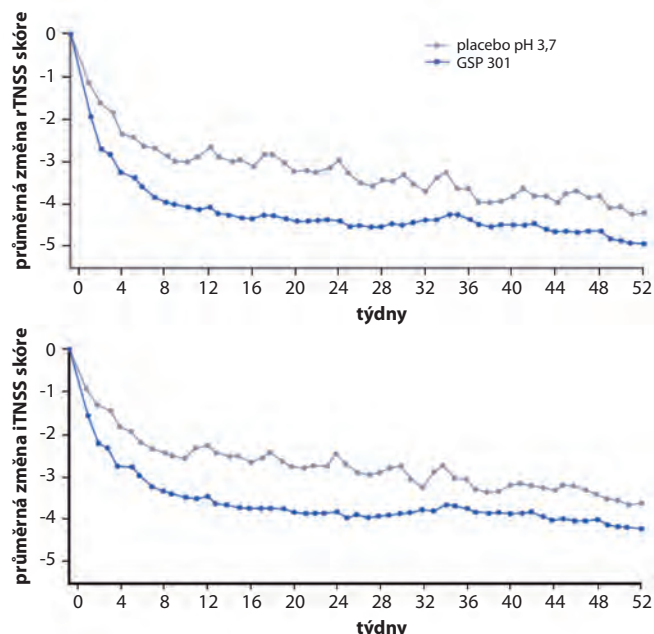
Tab. 2: Změny ve 24hodinovém skóre rTNSS a iTNSS ve studii GSP 301-303⁶

Týden	Rozdíl	95% CI	p
rTNSS (rozdíl GSP 301 vůči placebo pH 3,7)			
6.	-0,81	-1,29 až -0,32	0,001
30.	-0,96	-1,41 až -0,5	< 0,001
52.	-0,91	-1,35 až -0,47	< 0,001
iTNSS (rozdíl GSP 301 vůči placebo pH 3,7)			
6.	-0,66	-1,12 až -0,2	0,005
30.	-0,83	-1,26 až -0,39	< 0,001
52.	-0,75	-1,17 až -0,33	0,001

Tab. 1: Vstupní charakteristiky pacientů ve studii GSP 301-303⁶

	GSP 301	placebo pH 3,7	placebo pH 7
Věk (průměr, SD), roky	40,4 ± 14,8	42,1 ± 15,4	41,2 ± 13,5
Ženy (%)	68,4	68,7	67,3
Vstupní rTNSS	9,1 ± 1,9	8,9 ± 1,9	9,1 ± 1,8
Vstupní iTNSS	8,1 ± 2,6	7,7 ± 2,3	8,1 ± 2,3

Obr. 1: Průměrná změna rTNSS i iTNSS v průběhu studie GSP 301-303⁶



žádoucí účinky, závažné nežádoucí účinky se vyskytovaly s frekvencí do 2 % pacientů.^{1,2,6}

Během prvních šesti týdnů vedla léčba GSP 301 ke statisticky i klinicky významnému zlepšení skóre rTNSS i iTNSS ve srovnání s placebem (pH 3,7), stejně tak v 30. a 52. týdnu určeném k vyhodnocení studie.

I v dlouhodobém, 52týdenním sledování prokázal Ryaltris (GSP 301) dobrou toleranci u pacientů s celoroční alergickou rinitidou a podobnou incidenci nežádoucích účinků jako placebo. Studie také potvrdila, že nižší pH (3,7), ve kterém je přípravek užíván, nepřináší zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Současně přípravek prokázal i v 52týdenním hodnocení dobrou efektivitu na potlačení nosních příznaků alergické rinitidy.

Literatura

1. Long term safety and efficacy of fixed dose combination GSP 301 nasal spray (NS) in the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) (GSP 301-303). NCT02709538. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709538?term=NCT02709538&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
2. Segall, N., Prenner, B., Lumry, W. et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 40, 5: 301–310, 2019.
3. Ryaltris 25 mikrogramů/600 mikrogramů/dávka nosní sprej. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 20. 1. 2022]
4. Vízner, K. ARIA 2019. Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA? *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 17, 1: 25–27, 2020.
5. Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu sezónní alergické rinitidy. Závěry klinických studií s krátkodobým podáváním. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 19, 1: 57–58, 2022.
6. Segall, N., Lumry, W., Prenner, B. et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine/mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Prezentováno na: American College of Allergy, Asthma, and Immunology Annual Meeting*, 15.–19. 11. 2018.

upoutávka

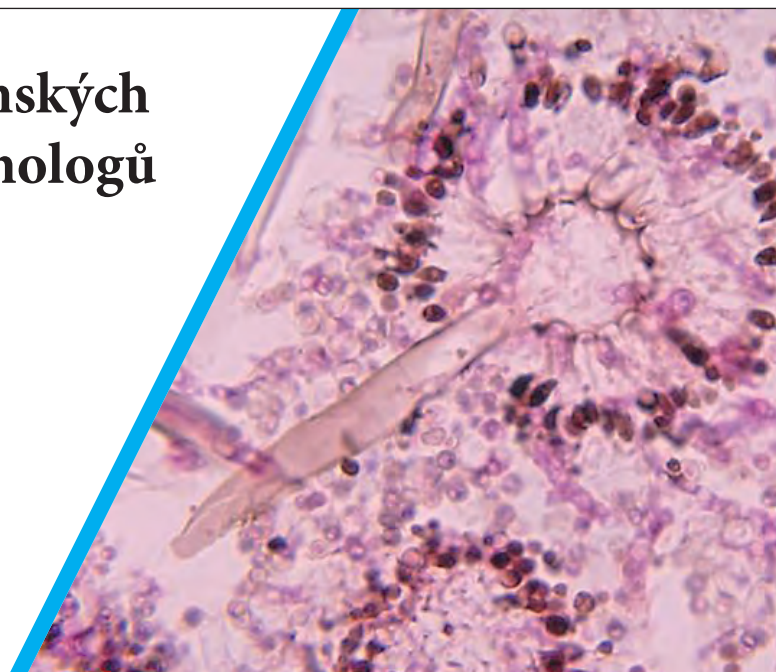
XXIX. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů a XVIII. Kongres českých a slovenských imunologů

5.–8. 10. 2022

O₂ universum, Českomoravská 2345/17, Praha-Libeň

Informace

www.csaki-sjezd.cz



Omalizumab v terapii chronické rinosinuitidy s polypy

Výsledky klinických studií POLYP 1 a POLYP 2

Chronickou rinosinuitidu charakterizuje nosní blokáda/obstrukce/kongesce, nosní výtok, případně také bolest/tlak v obličeji a porucha čichu, a to po dobu nejméně 12 týdnů.⁸ U chronické rinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) obvykle zjišťujeme přítomnost eozinofilního zánětu a nadprodukci IgE.³ Krom léčby intranazálními kortikosteroidy můžeme v terapii CRSwNP využít v indikovaných případech také biologickou léčbu. Ta je dle evropských guidelines pro léčbu chronické rinosinuitidy EPOS z roku 2020 (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) určena pacientům s přítomností oboustranných nosních polypů (kteří jsou již po chirurgickém výkonu), splňujícím nejméně tři z následujících kritérií: průkaz zánětu typu 2, nutnost pulzů perorálních steroidů nebo jejich kontraindikace, signifikantní snížení kvality života, signifikantní ztráta čichu, astma jako komorbidita.⁸

Omalizumab je monoklonální protilátka, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (IgE). Tím redukuje množství volného IgE, který je využitelný ke spuštění alergické kaskády. Léčba omalizumabem inhibuje zánět zprostředkovaný IgE. Krom léčby alergického astmatu je omalizumab (Xolair) indikován také k léčbě chronické rinosinuitidy s nosními polypy, a to jako přídatná terapie k léčbě intranazálními kortikosteroidy u dospělých pacientů, u kterých léčba intranazálními kortikosteroidy neposkytuje odpovídající kontrolu onemocnění.⁶

Bezpečnost a účinnost omalizumabu v této indikaci sledovaly studie POLYP 1 a POLYP 2.

Studie POLYP 1 a POLYP 2

Studie třetí fáze klinického zkoušení POLYP 1 a POLYP 2 byly určeny k posouzení účinnosti a bezpečnosti omalizumabu u CRSwNP. Jednalo se o randomizované, mezinárodní a multicentrické (82 center), dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie.

Do studie **POLYP 1** (NCT03280550) bylo zařazeno 138 pacientů a do studie **POLYP 2** (NCT03280537) 127 pacientů se závažnou CRSwNP (s nosní kongescí a bilaterálními perzistujícími polypy). Vstupní kritéria umožňovala vstup pacientů ve věku 18–75 let a s hladinou sérového IgE 30–1500 IU/ml.³

Při vstupní návštěvě (35 dní před randomizací) muselo být NPS (Nasal Polyp Score) pacientů v hodnotě 5 nebo vyšší. Toto skóre muselo zůstat na hodnotě 5 nebo vyšší navzdory čtyřtýdenní předrandomizační periodě, ve které pacienti užívali intranazální kortikosteroidy (200 µg 2× denně nebo 200 µg denně, pokud vyšší dávky netolerovali).³

Vstupní průměrné Skóre nosních polypů (Nasal Polyp Score, NPS) muselo být vyšší než 6 bodů a výsledek ve SNOT-22 skóre přibližně 60 bodů. Týdenní průměr Nasal Congestion Score (NCS) v době randomizace musel být minimálně na hodnotě 1 bodu (a přítomny další symptomy jako zatékání hlenu do nosohltanu, ztráta čichu, rýma). Očekávaná minimální hodnota SNOT-22 skóre 35 dnů před randomizací byla 20 bodů.³

Populaci pacientů na vstupu do studie reprezentovali ne-

Tab. 1: Vstupní charakteristiky pacientů ve studiích POLYP 1 a POLYP 2³

	POLYP 1		POLYP 2	
	placebo	omalizumab	placebo	omalizumab
Věk (roky), SD	52,2 ± 11,6	50,0 ± 14,5	51,0 ± 12,0	49,0 ± 11,9
BMI (kg/m ²), SD	27,7 ± 5,3	27,4 ± 4,8	28,1 ± 5,0	26,9 ± 4,1
Kuřáci (%)	9,1	8,3	12,3	11,3
Exkuřáci (%)	19,7	15,3	27,7	24,2
NPS (0–8), SD	6,3 ± 0,9	6,2 ± 1,0	6,1 ± 0,9	6,4 ± 0,9
NCS (0–3), SD	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,7
TSSS (0–12), SD	9,3 ± 1,9	8,6 ± 2,5	8,7 ± 2,3	8,4 ± 2,6
UPSIT (0–40), SD	13,9 ± 7,4	12,8 ± 7,9	13,1 ± 7,3	12,8 ± 7,6
SNOT-22 (0–110), SD	60,5 ± 15,3	59,8 ± 19,7	59,8 ± 18,2	59,2 ± 20,5
IgE v séru (IU/ml)	162 ± 141,2	159,9 ± 139,0	196,1 ± 200,6	184,1 ± 201,9
Eozinofilie (b/µl)	358,6 ± 305,2	334,4 ± 264,7	357,4 ± 196,2	310,8 ± 176,6

mocní (s odpovídající distribucí ve všech srovnávaných skupinách) se závažným stupněm nazální polypózy (průměrné NPS 6,1–6,4 bodu), signifikantní ztrátou čichu (UPSIT skóre 12,8–13,9 bodu, 81,5 % pacientů s anosmií) a odpovídajícím snížením kvality života (SNOT-22 skóre 59,2–60,5 bodu). Zařazení byli i pacienti s astmatem (48,5–61,3 %) a aspirin-senzitivním astmatem (27,2 % pacientů). Ve studiích bylo mezi 12,1 až 29 % pacientů užívajících systémové kortikosteroidy v předchozím roce a 59,6 % pacientů podstoupilo před zařazením do studie chirurgický sinonazální výkon.

Pro minimálně čtyřtýdenní terapii nazálními kortikosteroidy byli pacienti (s nedostatečnou odpovědí na tuto léčbu) randomizováni v poměru 1 : 1 k přidání omalizumabu nebo placebo k této léčbě na dobu 24 týdnů. Podáváno bylo 75–600 mg oma-

lizumabu s.c. každé 2 nebo 4 týdny (v závislosti na hladině celkového IgE v séru a tělesné hmotnosti). Během studie byly povoleny solné výplachy, protokol však nepovoloval systémovou antibiotickou léčbu delší než 14 dní.

Primárními sledovanými cíli studie byla změna endoskopického Skóre nosních polypů (NPS, Nasal Polyp Score) za 24 týdnů studie a dále průměrné denní skóre nosní kongesce (Nasal Congestion Score). Sekundární cíle reprezentovala změna Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) skóre, University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) skóre, denní hodnocení čichu, zatékání hlenu do nosohltanu, rýmy a Celkové skóre nosních symptomů (TNSS). Vyhodnoceno bylo i procento pacientů vyžadujících systémové kortikosteroidy (déle než na tři po sobě jdoucí dny) a nazální polypektomii (do týdnu 24).

Obě studie prokázaly statisticky signifikantní rozdíl v primárních sledovaných cílech ve prospěch léčby omalizumabem (zlepšení NPS a NCS ve 24. týdnu studie). Ve studii POLYP 1 činila průměrná změna NPS ve skupině s omalizumabem -1,08 bodu, ve skupině s placebem +0,06 bodu, rozdíl tak dosáhl -1,14 bodu (95% CI -1,59 až -0,69, $p < 0,001$). Ve studii POLYP 2 byla tato hodnota -0,9 bodu pro omalizumab a -0,31 pro placebo (rozdíl -0,59 bodu, $p = 0,014$).

Průměrná změna NCS za 24 týdnů ve studii POLYP 1 činila -0,89 pro omalizumab a -0,35 pro placebo (rozdíl -0,55, 95% CI -0,84 až -0,25, $p = 0,0004$), ve studii POLYP 2 pak -0,7 pro omalizumab a -0,2 pro placebo (rozdíl -0,5, $p = 0,0017$). Zlepšení NCS o nejméně 1 bod dosáhlo 44,4 % pacientů na omalizumabu a 21,4 % pacientů na placebo.³

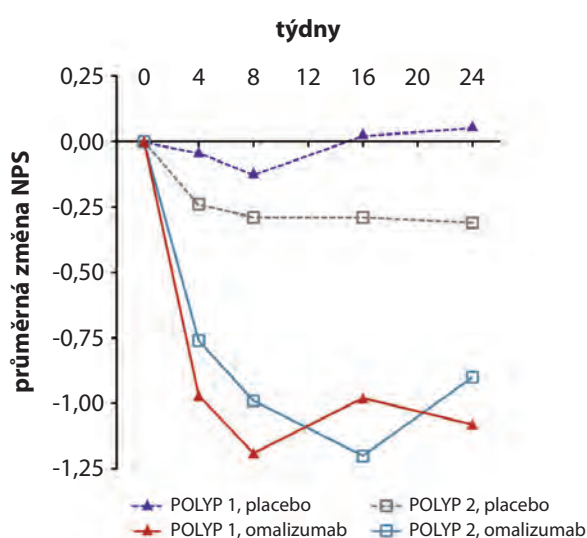
Analýza podskupin pacientů podle výchozí hodnoty počtu eozinofilů v krvi (nad a pod 300 buněk/ μ l), případné předchozí sinonazální operaci, přítomnosti či nepřítomnosti astmatu či aspirin senzitivního astmatu prokázala obdobné zlepšení symptomů napříč těmito skupinami.⁴

Také v hodnocení sekundárních cílů byl prokázán benefit podávání omalizumabu, statisticky signifikantně lepších výsledků bylo dosaženo i při vyhodnocení SNOT-22 skóre, UPSIT skóre, TNSS a samostatně hodnocené tíže jednotlivých symptomů (zatékání hlenu do nosohltanu, ztráta čichu, rýma). Systémové kortikosteroidy muselo využít 2,3 % pacientů léčených omalizumabem a 6,2 % pacientů na placebo (62,5% redukce v relativním vyjádření a 3,9% v absolutním vyjádření). Ve studii POLYP 1 bylo zaznamenáno snížení kritérií, jež indikovala potřebu chirurgického výkonu, u 3,1 % pacientů na placebo a 18,8 % pacientů na omalizumabu (obdobné výsledky ukázala i studie POLYP 2).³

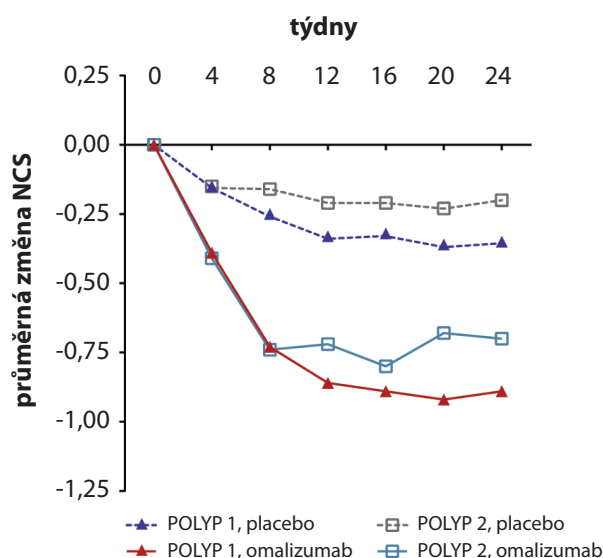
Ve studiích byl zaznamenán nejméně jeden nežádoucí účinek u 58,5 % pacientů na placebo a 50,4 % pacientů na omalizumabu, ve skupině s placebem tak byl výskyt častější. Většinou se jednalo o nežádoucí účinky mírné nebo střední intenzity.³

Omalizumab prokázal ve studiích POLYP 1 a POLYP 2, při dobré toleranci léčby pacienty, schopnost signifikantně zlepšit endoskopický, klinický i subjektivní stav pacientů se závažnou chronickou rinosinusitidou s polypy, u nichž nedostačuje léčba intranazálními kortikosteroidy.

Obr. 1: Změna Nasal Polyp Score ve studiích POLYP 1 a POLYP 2³



Obr. 2: Změna Nasal Congestion Score ve studiích POLYP 1 a POLYP 2³



Literatura

1. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 1). NCT03280550. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550?term=NCT03280550&draw=2&rank=1>) [cit. 21. 1. 2022]
2. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 2). NCT03280537. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537?term=NCT03280550&draw=2&rank=2>) [cit. 21. 1. 2022]
3. Gevaert, P., Omachi, T. A., Corren, J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 146, 3: 595–605, 2020.
4. Damask, C., Chen, M., Holweg, C. T. J. et al. Defining the efficacy of omalizumab in nasal polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 subgroup analysis. *Am J Rhinol Allergy* 36, 1: 135–141, 2022.
5. Peters, A. T., Han, J. K., Hellings, P. et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 6: 2461–2471, 2021.
6. Xolair 75 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 21. 1. 2022]
7. Schalek, P. Česká verze dotazníku kvality života pro pacienty s chronickou rinosinuitidou SNOT-22 (sino-nasal outcome test). *Otorinolaryngol Foniatr* 59, 3: 149–152, 2010.
8. Schalek, P. Chronická rinosinitida pohledem EPOS 2020. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 18, 4: 15–20, 2021.

Bezpečnost současného podávání extraktu pylu ambrosie a bojínku ve dvou tabletách SLIT

Obecně je již přijímáno, že alergenová imunoterapie (AIT) je léčbou podstaty imunopatologického procesu, tedy alergie I. typu. Ke snížení až vymizení intenzity příznaků alergického onemocnění dochází díky rozvoji tolerance kauzálního alergenu. U většiny pacientů (60–80 %) s projevy alergie je při vyšetření prokázána polyvalentní senzibilizace. Polysenzibilizace představuje kožními testy nebo laboratorním vyšetřením prokázanou přecitlivělost na dva nebo více nepříbuzných alergenů. Jako polyalergii pak označujeme stav, kdy dva nebo více alergenů jsou příčinou alergických symptomů (ne každý polysenzibilizovaný pacient musí být polyalergický).

Nejnovější vydání národního doporučeného postupu alergenové terapie¹ vychází z obdobných evropských doporučení a poměrně široce se vyjadřuje i k alergenové imunoterapii u pacientů s polyvalentní alergií.

Polyvalentní alergie není kontraindikací AIT a nesnižuje její účinnost. AIT se provádí s alergenem, který je nejvíce klinicky relevantní pro alergické příznaky, pokud je jich více, lze uvažovat o vícečetné imunoterapii.^{1,9} Doporučený postup uvádí tyto tři pokyny:

- U pacienta s polyvalentní alergií, u kterého je možné stanovit jeden hlavní klinicky relevantní alergen, je indikována AIT tímto alergenem.
- U pacienta, u kterého je možno stanovit dva klinicky relevantní alergeny, je indikována léčba dvěma samostatnými alergeny, AIT je možno podávat paralelně nebo následně po ukončení léčby AIT prvním alergenem.
- Pacient s polyvalentní alergií s více než dvěma klinicky relevantními alergeny – doporučuje se vytipovat jeden nebo dva alergeny s největším klinickým významem a postupovat jako v bodě B (AIT více než dvěma alergeny je v praxi užívána jen velmi zřídka).

Pokud je aplikováno následné (postupné) podávání AIT, začíná se vždy alergenem s větším klinickým významem. Při paralelním podávání je možné dokonce i kombinovat různé formy AIT (SCIT, SLIT). Při paralelním podávání dvou různých alergenů formou SLIT je možné podávat oba alergeny ráno s odstupem minimálně 30 minut, nebo podávat léčbu jedním alergenem ráno a druhým večer. SLIT je obecně považována za velmi bezpečnou léčbu.¹

Již dříve jsme v našem časopise zprostředkovali výsledky druhé a třetí fáze klinického zkoušení se SLIT přípravkem RAGWIZAX, což je extrakt pylu ambrosie.^{2,3} Klinické studie fáze III prokázaly, že RAGWIZAX je u dospělých i dětí schopen signifikantně zlepšit symptomy alergické rinokonjunktivitidy, zlepšit kontrolu astmatu a snížit nutnost užívání úlevové medikace na alergickou rinokonjunktivitidu i astma.^{4,5}

V časopise Journal of Allergy and Clinical Immunology byly publikovány zajímavé výsledky otevřené intervenční studie fáze IV klinického zkoušení, která byla věnována bezpečnosti sou-

časného podávání dvou různých tablet SLIT u dospělých pacientů s alergickou rinitidou vyvolanou pylem ambrosie nebo trav.^{7,8}

Ve studii bylo zařazeno celkem 102 dospělých pacientů (18–65 let) s rinitidou (s nebo bez konjunktivitidy a s astmatem či bez něj) vyvolanou pylem ambrosie nebo trav (*Phleum pratense*), trvající nejméně jeden rok.^{7,8}

Tito pacienti nesměli mít nestabilní nekontrolované nebo těžké astma léčené LABA, imunosupresní léčbu méně než tři měsíce před randomizací, anamnézu anafylaktické reakce na AIT, eozinofilní ezofagitidu a ženy nesměly být těhotné.^{7,8}

Studie byla rozdělena na tři období po dvou týdnech, v prvním (I) byla pacientům jednou denně podávána SLIT s extraktem pylu bojínku (*Phleum pratense*), v druhém období (II) dostávali ráno SLIT s extraktem pylu ambrosie (*Ambrosia artemisiifolia*) a večer SLIT s extraktem pylu bojínku. Ve třetím období (III) dostávali ráno v rozmezí 5 minut (současné podání) obě tablety SLIT.⁸

Studie byla zaměřena na bezpečnost současného podávání obou SLIT. Primárním sledovaným cílem studie bylo procento účastníků, u kterých se vyskytl alespoň jeden případ lokálního otoku (otok hrtanu, hltanu, úst, orofaryngu, patra či jazyka) – hodnoceno samostatně pro každé období podávání. Mezi sekundární cíle patřil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu pro očekávatelné lokální reakce a podíl pacientů s lokálními reakcemi. Příhody, které se projeví ve zdravotnickém zařízení, sledoval a zaznamenával zdravotnický personál, účastníci vyplňovali hlášení o očekávatelných lokálních reakcích (v závislosti na studijním období jednou nebo dvakrát denně).⁸

Ze 102 osob zapojených do studie 89 % studii dokončilo. Celková compliance s užíváním studijní medikace byla 96,1 % a samostatné i duální podání bylo dobře snášeno. Během studie nebyly hlášeny žádné závažné otoky, systémové alergické reakce, exacerbace astmatu či příhody vyžadující podání adrenalinu. Nějaké očekávatelné lokální reakce spojené s léčbou se vyskytly u 93 % osob. 99 % všech lokálních reakcí bylo hodnoceno jako mírné až středně těžké.⁸

Podíl pacientů, u kterých se vyskytl alespoň jeden případ lokálního otoku, činil (pro období I, II, III) 14 %, resp. 22 %, resp. 15 %. Naznačen byl trend ústupu otoků a snížení četnosti nově vznikajících otoků a otoky měly většinou krátké trvání (většinou méně než 20 minut a ne déle než 15 dní).⁸

Podíl pacientů s jednou nebo více jakýmkoliv očekávatelnými lokálními reakcemi činil 71 %, resp. 69 %, resp. 56 % (období I, II, resp. III). Léčbu přerušilo 5 % v období I, 1 % v období II a 2 % v období III.⁸

Kolem 90 % (89 %, 91 %, 88 % pro jednotlivé fáze studie) pacientů uvedlo, že by lék na doporučení lékaře určitě či pravděpodobně užívali. Současné podávání nezvýšilo podíl subjektů, u nichž se vyskytl jakýkoliv očekávatelný lokální účinek

ani počet přerušení léčby z důvodu lokálních reakcí ve srovnání s podáním jediné tablety.⁸

Autoři studie hodnotili výsledky tak, že postupné zavedení dvou SLIT tablet (extrakt pylu ambrosie a bojínku) s následným společným podáváním nevedlo ke snížení snášenlivosti ani zjevnému zvýšení očekávatelné lokální reakce. Míra přerušení terapie pro očekávatelné lokální reakce byla nízká (8 %) a pacienti byla terapie akceptována ve vysoké míře (90 %). V průběhu studie se neobjevily žádné závažné otoky, systémové alergické reakce nebo exacerbace astmatu.

Literatura

1. Rybníček, O., Seberová, E. Průvodce alergenovou imunoterapií. Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. (aktualizace 2021). (online: https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce_IT.pdf) [cit. 31. 3. 2022]
2. Účinná terapie alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané alergenem ambrosie. Výsledky klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost léčby. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 1: 33–34, 2021.
3. SLIT tablety RAGWIZAX efektivní také v léčbě dětí s alergickou rinokonjunktivitidou a astmatem. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 2: 35, 2021.
4. Nolte, H., Bernstein, D. I., Nelson, H. S. et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet in children with allergic rhinoconjunctivitis in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 8, 7: 2322–2331, 2020.
5. Creticos, P. S., Maloney, J., Bernstein, D. I. et al. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. J Allergy Clin Immunol 131, 5: 1342–1349, 2013.
6. RAGWIZAX 12 SQ-Amb perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 19. 5. 2021]
7. Safety Study of MK-3641 and MK-7243 Co-administered in Adult Participants With Ragweed and Grass Pollen Induced Allergic Rhinitis (P08607, MK-3641-006). NCT02256553. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256553?term=NCT02256553&draw=2&rank=1>) [cit. 31. 3. 2022]
8. Maloney, J., Berman, G., Gagnon, R. et al. Sequential treatment initiation with timothy grass and ragweed sublingual immunotherapy tablets followed by simultaneous treatment is well tolerated. J Allergy Clin Immunol Pract 4, 2: 301–309, 2016.
9. Hrubíško, M., Špičák, V. Polyalergie a polysenzitivita – je vhodná alergenová imunoterapie? Alergie 14, 3: 217–222, 2012.

28. Luhačovické dny

Několik postřehů ze společné konference alergologů a pneumologů

Po dlouhém čase, kdy konání odborných lékařských konferencí bylo zakázáno a kdy jsme se setkávali pouze virtuálně na nejrozličnějších webinářích, bylo velmi osvěžující navštívit tradiční konferenci alergologů a pneumologů **Luhačovické dny**. Již po 28. ji uspořádaly, za odborné podpory ČSAKI a ČPFS, Lázně Luhačovice, a.s.

Snad i počasí chtělo přispět k lesku této (perfektně organizované) akce, a tak nás 25. a 26. března přivítalo v Luhačovicích nejen čestné předsednictvo kongresu, ale i nepřekonatelně krásné jarní počasí a lázeňská kolonáda plná hostů ve znovu ožívajících lázních. Jezdím do Luhačovic pravidelně v březnu a dubnu již více než dvacet pět let. Po dvouleté covidové pauze, kdy byly Luhačovice téměř prázdné, doznalo město četných změn v ulicích, oblíbených obchůdkách i hospůdkách a kavárnách. Nicméně po době, která těžce dopadla na městečko závislé na turistickém a lázeňském ruchu, je opět cítit v ulicích města optimistickou atmosféru a novou naději. Lázně jsou připraveny na své pacienty a město na lázeňské hosty.

Program konference zahrnul 27 prezentací v lékařské sekci a pět přednášek v samostatné sekci zdravotních sester. Dorazilo 350 účastníků konference, lékařů, sester i zástupců farmaceutických firem. Konferenci otevřely svými projevy zástupci alergologické (MUDr. Tomáš Rohovský) i pneumologické společnosti (MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.), za organizátory pak prim. MUDr. Eva Šabová a předseda představenstva Lázně Luhačovice, a.s. MUDr. Eduard Bláha.

MUDr. Irena Krčmová věnovala svou přednášku **eozinofilnímu bronchiálnímu astmatu a aspirinsenzitivitě**.¹

Aspirinová senzitivita (intolerance) je nežádoucí reakce na kyselinu acetylsalicylovou (původní originální lék se prodává pod názvem Aspirin) anebo nesteroidní antiflogistika. Projevuje se příznaky respiračními (Samterova triáda zahrnuje astma, rinosinusitidu s nosními polypy a aspirinovou senzitivitu a byla popsána už v roce 1967), kožními (urtikarie, angioedém), ev. kombinací předchozích a příznaky celkovými, které zahrnují reakce non-IgE (anafylaktoidní) i vzácnější IgE mediované (anafylaktické). Jen výjimečně se setkáváme s projevy v podobě aseptické meningitidy a hypersenzitivní pneumonitidy.

Typický klinický obraz akutní reakce intolerance aspirinu zahrnuje již přibližně za hodinu (do tří hodin po požití) rinoreu, podráždění spojivek, šarlatové zrudnutí krku a hlavy, kašel, bronchospasmus a může gradovat až k šoku a zástavě dechu. V dlouhodobém chronickém projevu pak sledujeme postupný rozvoj vasomotorické rýmy (bez prokázané alergie), chronické nazální kongesce až anosmie (obvykle tak kolem 30 let věku pacienta), následně pak eozinofilního astmatu a rinosinusitidy s nazálními polypy. Astma je v tomto případě eozinofilní, často středně těžké až těžké a refrakterní k léčbě. Někdy je aspirinová intolerance prokazována časově až následně po rozvoji rinosi-

Obr. 1: Slavnostní zahájení konference, za předsednickým stolem (zleva) MUDr. Eduard Bláha, MUDr. Tomáš Rohovský, MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.



Autor fotografie: Mgr. Karel Vízner

nusitidy a astmatu. Nově se často setkáváme také s označením tohoto stavu jako respirační onemocnění exacerbované aspirinem a nesteroidními antiflogistiky.² Aktuální doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu zmiňuje hned tři termíny, aspirinem exacerbovaná respirační nemoc (AERD), aspirinem indukované astma (AIA), aspirin-senzitivní astma (ASA).³

U dětí je aspirinem indukované astma popisováno jen vzácně (do 5 % astmatiků), nicméně u dospělých je předpokládán výskyt v rozmezí 10–21 % astmatiků, častější je u žen.

Patogeneze není dosud zcela objasněna, nicméně předpokládá se, že aspirinová senzitivita většinou není spojena s IgE. Nejčastěji zmiňovanou hypotézou, kterou prezentovala i MUDr. Krčmová ve své prezentaci, je patologie metabolismu kyseliny arachidonové. Kyselina acetylsalicylová u pacientů s touto patologií inhibuje působení cyklooxygenázy COX-1, působí na redukci exprese COX-2 a snížení tvorby prostaglandinu PGE2. PGE2 snižuje tvorbu leukotrienů, nedostatek PGE2 zvyšuje vnímavost k účinkům aspirinu.

Terapie spočívá v první řadě ve vyloučení užití kyseliny acetylsalicylové a nesteroidních antiflogistik a stanovení náhradní medikace pro případ potřeby. Tato opatření mohou bránit rozvoji akutní reakce, ale nespíše nezabrání dalšímu rozvoji astmatu. Antileukotrieny jsou uvedeny mezi doporučenou terapií,³ nicméně mají efekt jen u části astmatiků a byly by potřebné vyšší než doporučené dávky. Vzhledem k často pozorované tíži astmatu je nutná dobrá adherence k užívání inhalačních (ev. systémových) kortikosteroidů. V některých zemích je doporučována aspirinová desenzitizace, u nás se tento postup významněji neprosadil. Novou možností je užití biologické léčby. K dispozici je u nás pět účinných látek pro biologickou léčbu astmatu,

omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, (v přípravě tezepelumab), a z nich tři mají indikaci také pro terapii chronické rinosinusitidy s nosními polypy (omalizumab, mepolizumab, dupilumab).

Aspirinem exacerbovaná respirační nemoc (AERD) je nepříznivým prognostickým faktorem v rozvoji astmatu i dalších příznaků u těchto pacientů. Pozorujeme u nich těžký eozinofilní zánět, slizniční hyperplazii, fibrózu s remodelací a horší odpověď na léčbu inhalačními kortikosteroidy. Často tyto pacienty nacházíme ve skupině obtížně léčitelného astmatu a až 50 % z nich má těžké chronické perzistující astma s nutností podávat perorální kortikosteroidy.

Profesorka Jana Skříčková se ve své přednášce, určené jak pneumologům tak nepneumologům, věnovala přehledu **diagnostiky a terapie karcinomu plic**, zvláště pak přehledu vývoje a pokroku v pneumoonkologické léčbě v posledních letech.

V závěru své přednášky citovala dvě významné studie mapující přínos screeningu v časně detekci rakoviny plic. Evropská studie NELSON^{4,8,9,11} zahrnuje screening na karcinom plic u vysoce rizikových osob (dlouholetí kuřáci s vysokou náloží cigaret) a obsáhla 15 822 účastníků. Studie prokázala snížení úmrtnosti na rakovinu plic o 24 % ve srovnání s kontrolní skupinou (RR 0,76, 95% CI 0,61–0,94, $p = 0,01$).¹¹ Druhou zmiňovanou studií byla americká studie tří ročních screeningových vyšetření nízkodávkovým CT (26 722 osob) nebo hrudním RTG (26 732 osob) provedená ve 33 amerických lékařských centrech. Výsledky této studie s názvem National Lung Screening Trial (NLST) byly publikovány v roce 2011. Screening pomocí nízkodávkového CT snížil úmrtnost na rakovinu plic o 20 % (95% CI 6,8–26,7, $p = 0,02$).¹⁰

I výsledky těchto studií byly podkladem pro ustavení **programu časného zachytu karcinomu plic**, který naplno odstartoval od 1. ledna letošního roku. Cílová populace pro screening rakoviny plic v ČR zahrnuje kuřáky s náloží alespoň 20 balíčků koroků ve věku 55–74 let. Tuto podmínku splňuje v naší republice přibližně půl milionu osob. Program zahrnuje vyšetření u specialisty (anamnéza, fyzikální vyšetření, funkční vyšetření, spirometrie, saturace kyslíkem, skiagram hrudníku), krátkou intervenci k zanechání kouření a vyplnění informačního dotazníku. Pneumolog po zvážení všech vstupních vyšetření pošle pacienta na screeningové vyšetření nízkodávkovým CT. CT vyšetření v rámci tohoto programu provádějí akreditovaná radiologická pracoviště. V ČR je jich aktuálně 13 a jejich seznam s podrobnými kontakty je na stránkách www.pneumologie.cz.⁷ Pacienti mohou najít informace na www.prevenceproplice.cz.¹²

Docent Petr Čáp se ve své přednášce věnoval **novinkám v biologické léčbě astmatu**, především pak dupilumabu (Dupixent), u kterého byla zcela recentně (od 1. 3. 2022) schválena úhrada pro léčbu astmatu. Biologická léčba je u astmatu velmi účinnou terapeutickou modalitou, je však také nákladnou terapií. Není kauzální terapií, ale klade si za cíl (u pacientů významně zatížených tímto onemocněním) v první řadě snížit četnost exacerbací a snížit či zcela eliminovat potřebu systémové kortikoterapie.¹³

V České republice máme pro biologickou léčbu astmatu schváleno pět biologik – omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab a dupilumab.¹⁵

Dupixent (dupilumab) je indikován k léčbě astmatu (pacienti od 12 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi anebo zvýšením FENO, jejichž nemoc není dostatečně kontrolována IKS ve vysokých dávkách a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě), dále k léčbě chronické rinosinusitidy s nosními polypy (CRSwNP) a léčbě atopické dermatitidy.¹⁴

Národní doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu už neodráží současné možnosti terapie biologie (uvádí jako dostupnou pouze jedinou látku a zprostředkovává pouze omezené zkušenosti s touto léčbou) a potřebuje v tomto ohledu aktualizaci. Novější doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu (aktualizace 2019) již je aktuálnější a v případě dupilumabu zmiňuje jeho určení k léčbě obou eozinofilních fenotypů astmatu, vzhledem k ovlivnění signální dráhy IL-4, resp. IL-13.³

Klinické studie s dupilumabem v indikaci asthma bronchiale prokázaly jeho schopnost snížit četnost exacerbací, snížení potřebné dávky inhalačních i systémových kortikosteroidů a zlepšení funkce plic reprezentované FEV₁ a v neposlední řadě i zlepšení kvality života pacientů.

V mezinárodní studii DRI12544 u pacientů s nekontrolovaným perzistujícím astmatem na středně vysokých až vysokých dávkách IKS + LABA (a výchozí hladinou eozinofilie přinejmenším 300 eozinofilů/ μ l) dokázal dupilumab podávaný každé dva týdny zvýšit FEV₁ (průměrná změna za 12 týdnů o 0,39 l, průměrný rozdíl proti placebo o 0,26 l) a snížit roční míru exacerbací o 70–70,5 % (pro celou populaci), resp. o 71,2–80,7 % (pro podskupinu s výchozí eozinofilií vyšší než 300 eo/ μ l).¹⁶

Ve studii LIBERTY ASTHMA QUEST bylo v 52týdenním sledování zařazeno 1 902 pacientů s nekontrolovaným astmatem léčeným kombinací střední nebo vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů s dalším přípravkem/ky. Srovnávána byla terapie dupilumabem 200 nebo 300 mg jednou za dva týdny s placebem. Primárním sledovaným cílem studie byla roční míra těžkých exacerbací a také absolutní změna FEV₁. Podskupina pacientů, která měla na vstupu do studie hodnotu eozinofilů v krvi nad 300 eo/ mm^3 , měla roční míru těžkých exacerbací 0,37 (95% CI 0,29–0,48) pro dupilumab 200 mg Q2W a 1,08 (95% CI 0,85–1,38) u pacientů na placebo. V aktivně léčené větvi tak v této podskupině došlo k poklesu roční míry těžkých exacerbací o 65,8 %.¹⁷

Intersticiální plicní procesy (IPP) představují široké spektrum onemocnění. U některých pacientů s IPP může dojít k rozvoji progredujícího intersticiálního procesu s následnou plicní fibrózou, která vede k poklesu plicních funkcí a následnému zhoršení kvality života a předčasné smrti. Příkladem je idiopatická plicní fibróza (IPF). Průběh onemocnění a příznaky jsou u progredujících fibrotizujících IPP podobné bez ohledu na základní onemocnění. Existuje celá řada intersticiálních plicních procesů, které mohou mít progresivní fenotyp. Jistě mezi nimi najdeme jak sarkoidózu, tak systémovou sklerodermii, revmatoidní artritidu, polymyozitidu, smíšené onemocnění pojiva, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematoses, intersticiální pneumonie s autoimunitními znaky, polékové postižení

Obr. 2: Luhačovice vítaly účastníky konference slunečným počasím – Jurkovičův dům u lázeňské kolonády



Autor fotografie: Mgr. Karel Vízner

plic ad. syndromy spojené s IPP. Progredující fenotyp je definován splněním alespoň jednoho kritéria progresu IPP během posledních 24 měsíců před screeningem (bez ohledu na léčbu), a to: relativní pokles FVC $\geq 10\%$ n.h., relativní pokles FVC 5–10 % n.h. + zhoršení respiračních symptomů nebo zhoršení rozsahu fibrotických změn na HRCT, nebo zhoršení respiračních symptomů + zvětšení rozsahu fibrotických změn na HRCT.¹⁹

V možnostech nově zavedené antifibrotické léčby, která je nyní dostupná v podobě dvou preparátů, je zpomalit pokles plicních funkcí u pacientů se širokou škálou fibrotizujících plicních procesů s progredujícím fenotypem.

Tyto možnosti prokázala např. studie INBUILD – dvojité zaslépená, placebem kontrolovaná mezinárodní klinická studie fáze III. Do studie bylo zahrnuto 663 dospělých pacientů s progredujícím fibrotizujícím intersticiálním plicním procesem (z toho 62,1 % s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie UIP). Do studie byli zařazeni pacienti s fibrotickým postižením plic alespoň 10 % (dle HRCT), s progresí během 24 měsíců před vstupem do studie měřenou pomocí poklesu FVC, rozsahem fibrotického postižení na HRCT nebo zhoršením příznaků při léčbě běžně používanými léky k léčbě IPP. Onemocnění zahrnovala chronickou hypersenzitivní pneumonitidu, autoimunitní IPP, jako je revmatoidní artritida s IPP, systémovou sklerodermii s IPP (SSc-ILD), smíšené onemocnění pojivové tkáně s IPP, sarkoidózu a idiopatické formy intersticiální pneumonie.

Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně nebo k podávání placeba. Primárním cílem studie byla roční míra poklesu FVC. Mezi sekundárními cílovými parametry byla zařazena např. změna skóre v dotazníku K-BILD v 52. týdnu studie, doba do první akutní exacerbace IPP, úmrtí v průběhu 52 týdnů studie či doba do úmrtí.¹⁹

Ve skupině pacientů užívajících placebo byl zaznamenán pokles FVC o 187,8 ml/rok, ve skupině léčené nintedanibem pak 80,8 ml/rok. Rozdíl činil 107 ml/rok (95% CI 65,4–148,5, $p < 0,001$) ve prospěch nintedanibu. Nintedanib významně zpomalil míru progresu intersticiálního plicního procesu bez ohledu na obraz fibrotických změn zjištěných na HRCT.

Po řadě let, kdy nebyla pro tyto pacienty k dispozici specifická léčba, máme v posledních letech nové možnosti farmakoterapie, která může zpomalit rozvoj onemocnění. Indikace antifibrotické léčby se rozšiřují i na další stavy. Již v minulosti byl např. nintedanib (OFEV) k dispozici pro léčbu dospělých s idiopatickou plicní fibrózou. Léčba dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem má od 1. 12. 2021 nově také již úhradu ze zdravotního pojištění. Poslední z indikací, tedy léčba dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD), zatím nemá systematickou úhradu a pro její využití je potřeba využít paragrafu 16. Tento paragraf umožňuje výjimečné proplacení léčby pojišťovnou v případě mimořádné léčby pacienta, u kterého se jedná o jedinou možnou cestu. VZP ročně schválí zhruba 90 % žádostí o využití tohoto paragrafu a často pod tento mechanismus spadají i léky, které čekají na rozhodnutí SÚKL, zda jim bude přiznána úhrada.

Na problém s vyhledáváním pacientů s PF-ILD v klinické praxi poukázal ve své přednášce věnované **problematické intersticiálních plicních onemocnění s progresivním fenotypem** MUDr. Milan Sova. Řada těchto pacientů je léčena u specialistů jiných odborností (např. revmatologů) a úkolem dne je zajistit jejich dispenzarizaci také u pneumologů. Plicní lékaři by tyto pacienty měli při poklesu plicních funkcí a progresu nálezu na plicích referovat včas do specializovaného centra.¹⁸

Literatura

1. Krčmová, I. Eosinofilní bronchiální astma a aspirinsenzitivita. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
2. White, A. A., Stevenson, D. D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitisation. *Semin Resp Crit Care Med* 33, 6: 588–594, 2012.
3. Teřl, M. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM, 2015. (aktualizace 2019) (online: www.pneumologie.cz) [cit. 30. 3. 2022]
4. Skříčková, J. Moderní léčba karcinomu plic – benefity, úskalí, rizika. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
5. Čierná Peterová, I. Nové aktivity v ambulancích pneumologů. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
6. Sova, M. Činnost ČARO 2020–2022. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
7. Program časného zachytu karcinomu plic. ČPFS. (online: www.pneumologie.cz) [cit. 30. 3. 2022]
8. Horeweg, N., van der Aalst, C. M., Vliegenthart, R. et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 42, 6: 1659–1667, 2013.
9. Walter, J. E., Heuvelmans, M. A., de Jong, P. A. et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 17, 7: 907–916, 2016.
10. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365, 5: 395–409, 2021.
11. de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 382, 6: 503–513, 2020.
12. Program časného zachytu karcinomu plic. PrevenceProPlice.cz ÚZIS, Praha 2022. (online: www.prevenceproplice.cz) [cit. 30. 3. 2022]

13. Čáp, P. Nové možnosti biologické léčby astmatu. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
14. Dupixent 300 mg injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.org) [cit. 30. 3. 2022]
15. Pomocník alergologa a pneumologa 2022. Semily: GEUM, 2022.
16. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388, 10039: 31–44, 2016.
17. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 378, 26: 2486–2496, 2018.
18. Sova, M. Jak v současné době správně přistupovat k pacientům s progresivním fibrotizujícím intersticiálním plicním onemocněním. 28. Luhačovické dny, Luhačovice, 25.–26. 3. 2022, přednáška.
19. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V. et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung disease. *N Engl J Med* 381, 18: 1718–1727, 2019.

Karel Vízner

anotace



Karel Lukáš et al.

Bolest na hrudi

Bolest na hrudi je subjektivním příznakem, který je nutno řešit v rámci zdraví každého pacienta. Tato komplexní monografie, jak již její název napovídá, nabízí pohled na tento významný symptom.

Kniha je rozdělena do dvou částí. První část je věnována obecné problematice bolesti. V rámci této části autoři zaznamenali základní údaje o bolesti, její klasifikaci, fyziologii a patofyziologii. Opominuta nebyla ani kapitola věnující se vyšetřovacím metodám.

Druhá část knihy je věnována praktickým i všeobecným lékařům a dalším specialistům v oborech angiologie, pneumologie, gastroenterologie, neurologie, ortopedie atd. Pro každý z oborů je specifikována bolest na hrudi a její možná etiopatogeneze (infekční onemocnění, autoimunitní onemocnění, onkologická onemocnění atp.). U kapitol týkajících se onemocnění jsou k dispozici obrázky patologických nálezů a přehledné tabulky s údaji, které jsou v aktuálních guidelines. K uvedeným onemocněním jsou k dispozici data o diagnostice i farmakoterapii a to jak u dospělých, tak u dětských pacientů.

Kniha je zajímavá především pro praktické lékaře, lékaře u emergency a příjmových oddělení nemocnic, internisty, ale i specialisty, především kardiology, pneumology a chirurgy.

GRADA Publishing, Praha, 2022, A5, 688 stran, ISBN 978-80-271-3099-3, cena 1 274 Kč.

Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Aktuálně o anafylaxi

Zaznělo na XXV. Rožnovských dnech...

Anafylaxe je život ohrožující, generalizovaná systémová hypersenzitivní reakce.¹ Je reprezentována řadou symptomů, které zahrnují zarudnutí kůže, svědění, kopřivku, angioedém, pocit horka, pocení, bledost, hučení v uších, postižení dýchacích cest (stridor, dušnost, pískoty, apnoe), závrať, synkopu, hypotenzi, tachykardii přecházející v bradykardii, cyanózu, nauzeu, zvracení, křeče, průjem, může dojít k pomoci či pokálení. Reakce může být vyjádřena jen některými z uvedených příznaků. Nejtěžším projevem anafylaxe je anafylaktický šok. K úmrtí může dojít zástavou dechu nebo srdeční zástavou.^{1,2}

Nejčastější příčinou anafylaxe je reakce na potraviny, hmyzí jed a léky. Potraviny jsou nejčastější původcem u dětí a mladých dospělých, hmyzí jed a léky jsou častým zdrojem rizika pro dospělé a seniory. V České republice mezi nejčastější potraviny vyvolávající anafylaktickou reakci patří ryby, mořské plody, kravské mléko, oříšky, arašidy a semena (mák). Z léků se s anafylaktickou reakcí setkáme nejčastěji u antibiotik (beta laktamy), jodových kontrastních látek, kyseliny acetylsalicylové a nesteroidních antiflogistik, některých anestetik ad.^{1,2} Jsou však popsány závažné reakce i po latexu, působení tělesné zátěže, chladu a dalších faktorech, včetně jejich kombinace.

Podstatou vzniku klinických příznaků při anafylaxi je uvolnění mediátorů, ke kterému může dojít imunologickou i neimunologickou cestou. Pokud je reakce zprostředkována protilátkami typu IgE, jedná se o pravou anafylaxi, v ostatních případech o reakce anafylaktoidní (terapeutický postup se však neliší).¹

V akutním stavu většinou provedení přímého laboratorního vyšetření není reálné. Přínosné může být vyšetření koncentrace tryptázy v séru, která je u většiny pacientů zvýšená s vrcholem za 60–90 minut a normalizací do 24 hodin po epizodě. Výše hladiny tryptázy je přímo úměrná závažnosti stavu, ale přibližně 30–40 % pacientů má hodnoty normální navzdory prodělané anafylaktické příhodě. S odstupem času je doporučeno provedení alergologického vyšetření, vč. kožních prick testů, vyšetření celkového IgE a specifických IgE protilátek a testu aktivity bazofilů.

Terapie anafylaktické reakce

Terapii anafylaktické reakce rozděluje doporučený postup do několika léčebných linií. V první linii se nachází (po zhodnocení stavu pacienta) podání intramuskulární aplikace adrenalinu (epinefrinu). Pro tuto léčbu neexistuje žádná absolutní kontraindikace.

Adrenalin zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak (s následným poklesem daným vazodilatací), působí bronchodilatačně a navozuje dekonstaci sliznic.

U dospělých je doporučená dávka 300–500 mikrogramů v závislosti na tělesné hmotnosti a posouzení lékaře. Dopa-

ručený postup ČSAKI uvádí, že u dětí s hmotností 7,5–25 kg by měl být užít autoinjektor s obsahem 150 µg epinefrinu, u dětí s hmotností nad 25 kg pak 300 µg. Epinefrin se má podat ihned poté, kdy se objeví první známky anafylaktického šoku.^{2,4} Pokud pacient nereaguje na tuto léčbu, nebo jeho odpověď není dostatečná, je nutné aplikaci adrenalinu opakovat.^{1,2} V případě potřeby dalších opakovaných aplikací adrenalinu je třeba zahájit léčbu intravenózní s adrenalinem dostupným v ampulích. Vyžadována je v takovém případě přísná monitorace stavu a doporučeno je užití na specializovaném pracovišti nebo specialistou (anesteziologové, intenzivní péče...)²

V druhé linii léčby je pak třeba odstranit vyvolávající příčinu potíží (pokud je to možné) a zajistit pomoc rychlé záchranné služby nebo resuscitačního týmu. Významná je intravenózní aplikace tekutin (fyziologický roztok, balancované roztoky). Při příznacích hypotenze nebo hypovolemie je vhodné pacienta uložit do horizontální polohy na zádech s elevací dolních končetin. Dále je doporučena inhalace zvlhčeného kyslíku a případně beta₂-agonistů s rychlým nástupem účinku (např. salbutamol).

Součástí opatření třetí linie může být podání systémových antihistaminik (kožní projevy), p.o. nebo i.v. kortikosteroidy (prednison, methylprednisolon) (ovlivnění potrahovalých projevů zejména u astmatiků a bifázického průběhu reakce).

Intravenózní aplikace kalcia při léčbě anafylaxe je již považována za obsolentní a není doporučena. I po zvládnutí reakce má být pacient sledován. V případě respiračních příznaků nejméně 6–8 hodin, při přítomnosti hypotenze pak alespoň 12–24 hodin.

Autoinjektory s epinefrinem

Indikace preskripce autoinjektoru s epinefrinem vychází z mezinárodních (EAACI) i národních (ČSAKI) doporučení. Epinefrin by měl mít k dispozici každý pacient ohrožený anafylaktickou reakcí, nebo takový, který již v minulosti reakci prodělal (navozenou potravinami, aeroalergeny, latexem, fyzickou zátěží, hmyzím jedem...). Vzhledem k tomu, že v některých případech jedna aplikovaná dávka nemusí zajistit dostatečný účinek, doporučují lékové agentury i terapeutická guidelines předpis dvou balení autoinjektoru. Instruktaž pacienta k použití je nezbytná.^{1,2,4}

Nově je opět k dispozici epinefrin v autoinjektoru Emerade s obsahem 300 a 500 mikrogramů. Autoinjektory Emerade mají výhodu v intuitivním použití (které přispívá k snadnějšímu použití v krizové situaci) a delších jehlách (23 mm), které zajistí spolehlivou intramuskulární aplikaci. Pro ošetřující lékaře i pacienty jsou k dispozici edukační a informační internetové stránky na www.emerade.cz

Literatura

1. Čáp, P. Doktorská anafylaxe. Přednáška. XXV. rožnovské dny alergologie a klinické imunologie, 20. 5. 2022.
2. Petrů, V. et al. Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – update 2019. ČSAKI. (online: www.csaki.cz) [cit. 24. 5. 2022]
3. Muraro, A., Worm, M., Alviani, C. et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy 77, 2: 357–377, 2022.
4. Kučera, P., Fuchs, M., Petrů, V., Panzner, P. Doporučení výboru ČSAKI k použití adrenalinového autoinjektoru. (online: www.csaki.cz) [cit. 24. 5. 2022]
5. Petrů, V. Chyby a omyly v diagnostice a léčbě anafylaxe. Postgrad Med 19, 3: 285–290, 2017.
6. Emerade 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Emerade 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Emerade 5000 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 24. 5. 2022]
7. Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P. et al. Farmakologie. Praha: Grada, 2018.
8. Špičák, V., Panzner, P. et al. Alergologie. Praha: Galén, 2004.

anotace



Pavel Kohout et al.

Klinická výživa

Tato kniha je rozsáhlou monografií, která se zabývá klinickou výživou ve všech souvislostech. Publikace je rozdělena do dvou částí – obecná a speciální výživa. Ocenit je třeba praktická schémata, tabulky, obrázky a přehledný rejstřík, umožňující lepší orientaci v celé knize.

V části obecné výživy autoři systematicky procházeli historií klinické výživy, fyziologií a informacemi o dietárních zdrojích živin. Čtenáři zde najdou nové studie a trendy v oblasti zásad zdravé výživy, včetně správné nutriční podpory. V neposlední řadě je probrána etika, legislativní aspekty spojené s nutriční péčí a specifikace výživy v různých fázích života.

Speciální výživa zahrnuje nutriční postupy pro získání i dědičná onemocnění. Každá kapitola je věnována konkrétním oborům, jako je například pneumologie, gastroenterologie, hepatologie... Zároveň nejsou opomenuta ani témata jako nutriční péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin, diabetem či s poruchami metabolismu tuků. V dnešní době zároveň stoupá i počet obézních jedinců, takže i tato problematika si v knize vysloužila své místo. V závěru knihy jsou k dispozici kapitoly, které jsou zaměřeny na pacienty s neurologickým onemocněním, pacienty s nádorovým onemocněním a na nutriční péči o pacienty po transplantacích nebo chirurgických zákrocích. Celou monografii uzavírá kapitola, jenž je věnována výživě pacientů v extrémním stavu a nemocných s covid-19.

Publikace je primárně určena lékařům s atestací v základním oboru se zájmem o klinickou výživu. Může však sloužit též jako výukový text pro nutriční terapeutů a specialisty v oborech diabetologie, pneumologie, gastroenterologie, neurologie, psychiatrie, onkologie a interny.

Galén, Praha, 2021, A4, 944 stran, ISBN 978-80-749-2555-9, cena 2 250 Kč.
Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.e-kompas.cz

upoutávka

30. Severočeská imunologická konference

9.–10. září 2022

Severočeské divadlo, Ústí nad Labem

Téma: Vakcinace

Informace

www.bestservis.eu/aktualni-akce



XXVI. hradecké pneumologické dny letos spolu s výročním kongresem ČPFS

Letošní XXVI. hradecké pneumologické dny byly současně VI. výročním kongresem České pneumologické společnosti. Akce se konala ve dnech 20. až 23. dubna 2022 v kongresovém centru Aldis. Konferenci s mezinárodní účastí během těchto dnů navštívilo více než 200 odborníků.

„Nemějme strach z loučení. Rozloučení je nezbytné k tomu, abychom se mohli znovu setkat.“ Parafráze citátu Richarda Bacha vystihuje přátelskou atmosféru, jež na kongresu panovala po dlouhém odloučení, zapříčiněném covidovou pandemií.

Před oficiálním zahájením odborných bloků **prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.** a **prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.** předali několik ocenění. Čestné členství ČPFS získala primářka pneumologického oddělení v Pardubicích **MUDr. Renata Králová**, **MUDr. Monika Žurková** z Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy z Fakultní nemocnice v Olomouci a **MUDr. Zdeněk Merta** z Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy v Brně. Dále byly uděleny čestné medaile České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Ocenění získali **MUDr. Jana Kociánová** a **MUDr. Pavel Kalina**. V závěru byla předána Cena profesora Stýbla, kterou převzala **prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.**

Kazuistiky v APORL na akci nechyběly



Zdroj obrázku: Nakladatelství GEUM

MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D. a prim. MUDr. Viktor Kašák předsedají bloku o asthma bronchiale



Zdroj obrázku: Nakladatelství GEUM

Předsedkyně společnosti **prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.** připomněla velký úspěch, kterého společnost dosáhla prosazením programu časného zachytu karcinomu plic. Poděkovala svým kolegům za spolupráci na jeho přípravě. Program má celoevropský ohlas a Česká republika je jednou ze tří zemí, které tento program již prosadily.

Program konference byl bohatý a přinesl více než 110 odborných sdělení. Silně rezonovala problematika onemocnění covid-19, významné místo měla pneumoonkologie vč. informací o programu screeningu plicního karcinomu. Samostatné bloky byly vyhrazeny pro asthma bronchiale, transplantaci plic a bronchologii. Velmi podnětná byla sekce dětské pneumologie. V programu konference byla zařazena také celá řada firemních sympozií, většinou věnovaných farmakoterapii nebo specializované problematice. S potěšením jsme vyslechli řadu kazuistik a pevně věříme, že nejzajímavější z nich budeme moci v rozšířené podobě v budoucnu představit i v našem časopise. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL byly jedním z mediálních partnerů akce, redakce nezahálela a v příštím čísle připravíme podrobnější zprávu, ve které zprostředkujeme některé odborné zajímavosti z programu Hradeckých pneumologických dnů.

redakce

Almroth Edward

(10. 8. 1861–30. 4. 1947)

Kapitoly z historie

Anglický bakteriolog irského původu se do dějin světové medicíny zapsal především jako zakladatel autovakcinace. Prorokoval, že „budoucnost v medicíně patří imunizaci“.

Narodil se ve městě Coolcarriganu v Irsku. Medicínu vystudoval na univerzitě v irské metropoli Dublinu, kde svá studia úspěšně dokončil v roce 1883. Pracoval jako demonstrátor patologie a fyziologie na prestižní univerzitě v Cambridgi a v Sydney.

V letech 1892–1902 působil jako profesor patologie ve vojenské lékařské akademii v Netly a od roku 1902 pak jako profesor experimentální patologie na univerzitě v Londýně. Současně byl vedoucím očkovací laboratoře v Nemocnici St. Mary v Paddingtonu, která se v roce 1933 přeměnila na „Institut of Pathology and Research“. Zemřel v roce 1947 ve svých 86 letech.

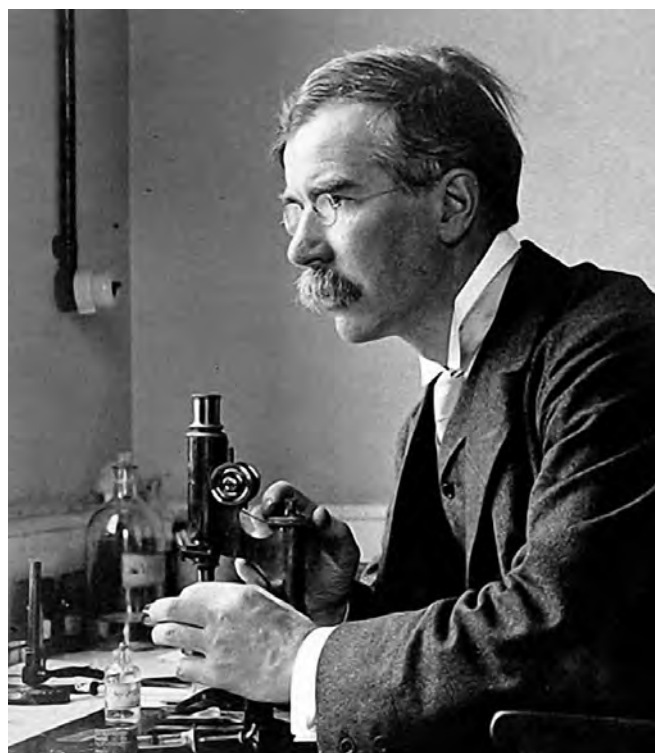
Slovenský historik **doc. MUDr. Ján Junas, CSc.** ve své publikaci „*Průkopníci medicíny*“ připomíná, že první významnou Wrightovou prací bylo v roce 1896 vypracování metody vakcinace proti břišnímu tyfu. O rok později zavedl metodu laboratorní diagnostiky brucelózy cestou aglutinace a v roce 1902 pak metodu stanovení kvantitativních hodnot bakterií na základě relativního určení počtu mikrobů v nátěrech a počtu erytrocytů.

V roce 1903 objevil v séru termolabilní látku zvyšující fagocytózu, kterou nazval opsoninem, a zjistil její schopnost obalovat mikroby, které později podlehnou fagocytóze. Zavedl také stanovení opsoninového indexu, který se zvyšuje v krevním séru imunizovaných lidí.

Na tomto základě navrhl nový způsob léčení infekčních chorob, zvláště stafylokokových, autovakcinací – vakcinací látkami, získanými z bakterií samotného pacienta. Svůj objev uvedl v práci nazvané „*Nový způsob imunizace, zavedený ve vakcinační terapii*“, která vyšla v roce 1923.

Připomeňme, že při jeho působení v Nemocnici St. Mary v Paddingtonu se v roce 1906 stal jeho žákem slavný britský lékař, objevitel penicilínu sir **Alexander Fleming** (1881–1955), držitel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu za rok 1945 – právě za objev penicilínu a jeho léčivého účinku na různé infekční choroby. Dodejme, že v roce 1921 byl Fleming jmenován Wrightovým zástupcem a po Wrightově odchodu v roce 1946 pak ředitelem celého institutu.

Sir Almroth Edward Wright byl přítelem slavného irského dramatika **George Bernarda Shawa** (1856–1950). Jak připomíná známý anglický spisovatel **Richard Gordon** ve své knize „*Podivuhodné dějiny lékařství*“, Shaw chodíval často k Wrightovi na čaj do kanceláře při imunizačním oddělení nemocnice St. Mary v Londýně. Podle sira Almrotha ztvárnil ve hře „*Lékařovo dilema*“ postavu sira Colense Ridgeona, který prosazuje používání fagocytů. Mimochodem, z premiéry této hry v roce 1906 odešel sir Almroth uprostřed představení.



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

Ale dejme slovo **Richardu Gordonovi**: „... Válku v jižní Africe v letech 1899 až 1902, která byla prvním varovným signálem pro do té doby neotřesitelné britské impérium, nevyhrály podomácku vyrobené pušky búrských farmářů, ale bacil tyfu. Z každé tisícovky vojáků, kteří byli odesláni k mysu Dobré naděje, jich patnáct zemřelo na tyfus, dvakrát tolik, než jich stačil pobít nepřítel. Sir Almroth Wright navrhl očkování oslabeným kmenem této bakterie. Vrchní velitelství armády se mu vysmálo. Sir Almroth odpověděl rezignací na svou funkci.“

Během první světové války měl už generální štáb víc času, aby si na tuto myšlenku zvykl; a tak díky očkování zemřelo na tyfus jen několik vojáků, ba dokonce neumírali ani u Gallipoli, kde tehdy hrozila epidemie. Všichni příslušníci armády byli zároveň očkováni i proti tetanu, jelikož i ten byl hrozbou vojsk, když docházelo k znečištění ran hlinou. Ve druhé světové válce bylo riziko tetanu menší, protože tanky – na rozdíl od koní – nemají trus...“.

A výše uvedený **Richard Gordon** ve své zmíněné knize popisuje i trpkou zkušenost sira Almrotha Wrighta ze sklonku jeho života:

„... Sir Almroth se ještě v osmdesáti letech musel dožít zklamání, když byl nucen veřejně slevit ze zásad, které v mládí propagoval. Při vystoupení v Královské lékařské společnosti byl nucen připustit, že v „imunologii je třeba opustit mnohé, co bylo dlouho považováno za jisté“.

Tehdy byly již sulfonamidy a penicilin účinnější proti infekčním agens, která sir Almroth kdysi dokázal pomoci očkování tak geniálně používat proti nim samým. Byl by umíral šťastněji, i kdyby se byl dožil rozkvětu očkování proti viru spalniček, zarděnek, černého kašle, poliomyelitidy, hepatitidy i proti těm chorobám, s nimiž se utkal už v období mezi válkami...“.

Mgr. Josef Švejnoha